

KLINISCHE PRÜFUNG
NEUARTIGER SUBSTANZEN
ZUR BEHANDLUNG
SCHIZOPHRENER SYNDROME

Susann Ott

*Thiss
München
1984*

AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. H; HIPPIUS

KLINISCHE PRÜFUNG NEUARTIGER SUBSTANZEN
ZUR BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER SYNDROME .

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

SUSANN OTT

AUS

BÖBLINGEN

1984

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER: PROF. DR. MED. H. HIPPIUS

DEKAN: PROF. DR. MED. W. SPANN

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 04.10.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Professor Dr. H. Hippius und
Herrn Dr. E. Rüther
möchte ich herzlich für die Überlassung
des Themas danken.

Besonderen Dank gilt
Herrn Dr. Rüther für die
Betreuung und die großzügige Mitent-
scheidungsmöglichkeit bei der Ausge-
staltung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei
Herrn Dr. med. Eben, bei
Frau Dipl. Psychologin D. Dieterle und bei
Frau Gruber, wissenschaftliche Medizinisch-
Technische-Assistentin,
für zahlreiche Hilfestellungen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 <u>Fragestellung</u>	3
1.2 <u>Einführung der untersuchten Verbindungen</u>	4
1.3 <u>Vorklinische Studien am Tiermodell</u>	4
1.3.1 Untersuchung der kataleptogenen Wirkung und der Hemmung der lokomotorischen Aktivität	6
1.3.2 Untersuchung der Apomorphin-antagonistischen Wirkung . . .	6
1.3.3 Untersuchung des bedingten Fluchtreflexes	7
1.3.4 Untersuchung der Amphetamin-antagonistischen Wirkung . . .	7
1.3.5 Das Selbstreizungsexperiment	7
1.3.6 Auftreten von "Head Twitches"	8
1.3.7 Effekt auf Dopamin und HVA	8
1.3.8 Einfluß auf das endokrine System	8
1.4 <u>Die klinische Untersuchung am Menschen</u>	10
1.4.1 Die Phase I	10
1.4.2 Die Phase II	11
1.4.3 Die Phase III	11
2. <u>Zusammenstellung der tierexperimentellen Befunde</u>	13
2.1 <u>Zetidoline</u>	13
2.1.1 Die Wirkung von Zetidoline auf das Zentralnervensystem . . .	13
2.1.2 Die Wirkung von Zetidoline auf das kardiovaskuläre System .	16
2.1.3 Die Wirkung von Zetidoline auf das endokrine System	16
2.1.4 Die Wirkung von Zetidoline auf das autonome Nervensystem . .	17
2.1.5 Die Pharmakokinetik von Zetidoline	17
2.1.6 Zusammenfassung	17
2.2 <u>Rolipram</u>	18
2.2.1 Die Wirkung von Rolipram auf das Zentralnervensystem	18
2.2.2 Die Wirkung von Rolipram auf das kardiovaskuläre System . .	21
2.2.3 Einfluß von Rolipram auf das endokrine System	21
2.2.4 Die Pharmakokinetik von Rolipram	22
2.2.5 Zusammenfassung	23
2.3 <u>Piperidinderivat FQ</u>	24

	Seite
2.3.1 Die Wirkung von FQ auf das Zentralnervensystem	24
2.3.2 Einfluß von FQ auf das Endokrinium	24
2.4 <u>Valproinsäure</u>	25
2.4.1 Einfluß von Valproinsäure auf das Zentralnervensystem . .	25
2.4.2 Pharmakokinetik	25
3. <u>Die klinischen Studien</u>	26
3.1 <u>Die Wirkung von Zetidoline auf paranoid-halluzinatorische</u> <u>Syndrome</u>	26
3.1.1 Einleitung	26
3.1.2 Fragestellung	26
3.1.3 Material und Methoden	27
3.1.3.1 Beschreibung der Untersuchung	27
3.1.3.2 Patientenpopulation der Zetidoline-Studie	28
3.1.3.3 Untersuchungsplan	30
3.1.3.4 Untersuchungsmethoden	31
3.1.4 Ergebnisse	36
3.1.4.1 Kasuistik	36
3.1.4.2 Abbruchgründe	44
3.1.4.3 Medikation	46
3.1.4.4 Auswertung der Skalen GAS, BPRS, CGI	49
3.1.4.5 Extrapyramidale Symptomatik	58
3.1.4.6 Symptome des Parkinsonsyndroms	59
3.1.4.7 Labor, EEG, EKG, Gewicht, Blutdruck, Puls, Prolaktin, Laborparameter	62
3.1.5 Zusammenfassung	69
3.2 <u>Wirkung von Rolipram auf schizophrene Syndrome</u>	72
3.2.1 Einleitung	72
3.2.2 Material und Methoden	73
3.2.2.1 Beschreibung der Untersuchung	73
3.2.2.2 Fragestellung der Rolipramstudie	74
3.2.2.3 Untersuchungsinstrumente	74
3.2.2.4 Patientenkollektiv	76
3.2.3 Ergebnisse	76
3.2.3.1 Kasuistik	76
3.2.3.2 Medikation	80
3.2.3.3 Abbruchgründe	81

	Seite
3.2.3.4 Unerwünschte Begleitwirkungen	82
3.2.3.5 Auswertung der Skalen GAS, BL, BPRS, EWL-K, AMP	82
3.2.3.6 Physikalische Ergebnisse	86
3.2.3.7 Laborergebnisse	87
3.2.3.8 Prolaktin	87
3.2.3.9 Computer-EEG Auswertung	88
3.2.4 Zusammenfassung	90
3.2.5 Beantwortung der Fragestellung	90
3.3 <u>Die Wirkung des Piperidinderivats PO auf schizophrene</u>	
<u>Syndrome</u>	91
3.3.1 Einleitung	91
3.3.2 Fragestellung	92
3.3.3 Material und Methoden	92
3.3.4 Ergebnisse	94
3.3.4.1 Kasuistik	94
3.3.4.2 Medikation	96
3.3.4.3 Abbruchgründe	97
3.3.4.4 Auswertung der Skalen BPRS und AMP	97
3.3.4.5 Physikalische und chemische Untersuchungsergebnisse	101
3.3.4.6 Unerwünschte Begleitwirkungen	101
3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	102
3.3.6 Beantwortung der Fragestellungen	102
3.4 <u>Die Wirkung von Valproinsäure auf schizophrene Syndrome</u> . .	104
3.4.1 Einleitung	104
3.4.2 Material und Methoden	104
3.4.3 Ergebnisse	106
3.4.3.1 Abbrüche	106
3.4.3.2 AMP- und BPRS-Auswertung	106
3.4.3.3 Unerwünschte Medikamentenwirkung	108
3.4.3.4 Biochemische Untersuchung zum Wirkungsmechanismus der Valproinsäure	108
4. <u>Diskussion</u>	110
4.1 <u>Zetidine</u>	110
4.1.1 Diskussion der klinischen Zetidine-Studie	110

4.1.2	Beurteilung der Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Tierexperimente	114
4.1.3	Zusammenfassung	116
4.2	<u>Rolipram</u>	117
4.2.1	Charakterisierung von Rolipram	117
4.2.2	Beurteilung der tierexperimentellen Ergebnisse	117
4.2.3	Beurteilung der Ergebnisse an Probanden	118
4.2.4	Beurteilung der klinischen Ergebnisse	118
4.2.5	Zusammenfassung	119
4.3	<u>Piperidinderivat_FQ</u>	119
4.3.1	Charakterisierung des Wirkungsmechanismus von FQ	119
4.3.2	Beurteilung der klinischen Ergebnisse	121
4.3.3	Zusammenfassung	122
4.4	<u>Valproinsäure</u>	122
4.4.1	Charakterisierung von Valproinsäure als Antipsychotikum	122
4.4.2	Beurteilung der klinischen Valproinsäurestudie	123
4.4.3	Bedeutung der Valproinsäure für die Aufklärung der Schizophreniepathogenese	124
4.5	<u>Zukunftweisende Überlegungen zu der Psychopharmakaforschung an Hand der vier vorliegenden Studien</u>	126
4.5.1	Welche Ziele hat die Psychopharmakaforschung im Bereich der Behandlung schizophrener Syndrome	126
4.5.2	Welche Eigenschaften soll ein optimales Neuroleptikum für eine Langzeitmedikation haben	127
4.5.3	Welcher Spielraum soll der zukünftigen Neuroleptikaforschung zugewillt werden	128
4.5.4	Welche Vorschläge ergeben sich aus den vorliegenden Studien bezüglich der Durchführung von orientierenden Neuroleptikastudien	130
5	<u>Zusammenfassung</u>	132
	Literaturverzeichnis	136

1. EINLEITUNG =====

1977 führte Pöldinger eine Umfrage durch mit dem Titel: Hat die Psychopharmakologie eine Zukunft (66).

Er wandte sich mit einem Fragebogen an 500 europäische Psychiater, Ärzte aus anderen Sparten und Nichtmediziner und wollte deren Vorstellung von der Entwicklung der Psychiatrie in den nächsten 10 Jahren erheben.

Von 423 Befragten, die sich an der Umfrage beteiligten, war die entscheidende Mehrheit der Meinung, daß die Pharmakotherapie die wichtigste Therapieform sein wird und, daß der biochemische Fortschritt das Hauptcharakteristikum der Psychiatrie der nächsten Zukunft darstellen wird (55).

Erst seitdem entscheidende therapeutische Wirkungen durch die Psychopharmaka, besonders in der Schizophreniebehandlung erzielt werden konnten, wurde ein Medium für andere Therapien, wie Psychotherapie, Gruppentherapie, Milieuthherapie und Verhaltenstherapie geschaffen. Denn vor der Psychopharmakaära waren die Patienten zu verwirrt und benötigten zu intensive Betreuung, um aus diesen Therapien einen Nutzen zu ziehen (32).

Doch weshalb ist man immer noch auf der Suche nach neuen Antipsychotika, da es doch gerade im Bereich der Schizophreniebehandlung eine weite Palette von neuroleptisch wirksamen Substanzen gibt, die sich in Strukturgrundzügen, neuroleptischer Potenz, Pharmakokinetik und Spezifität auf bestimmte Symptomkomplexe unterscheiden?

Zum ersten hat die derzeitige Pharmakotherapie eine Reihe von unerwünschten Begleitwirkungen. Es treten hauptsächlich extrapyramidal-motorische Störungen auf, die von der Frühdyskinesie über das Parkinsonoid und Akathisie, bis zur Spätdyskinesie ausgeprägt sein können (10 S.112-120,8,31).

Als psychisch unerwünschte Wirkung kann ein pharmakogenes Durchgangssyndrom auftreten.

...

Auch delirante Syndrome und Depressionen können sich entwickeln (41). Autonome Affekte, wie Orthostase und Sialorrhoe führen zu Beeinträchtigungen, ebenso wie die Beeinflussung im endokrinen Bereich, wie etwa eine Galaktorrhoe bei erhöhtem Prolaktinspiegel (32). Es sei auch auf die zahlreichen vegetativen Wirkungen hingewiesen; Symptome wie Mundtrockenheit, Hypersalivation, Müdigkeit, Obstipation, Schwitzen und andere können auftreten (41).

Zum zweiten steht die Suche nach Substanzen im Vordergrund, die klinisch neuroleptisch wirken (günstige Beeinflussung von Denkzerfahrenheit, Wahn, Halluzinationen und psychomotorischer Erregung (73), sich aber in biochemischen und neurophysiologischen Wirkungsmechanismen von den klassischen Neuroleptika (Dopamin-Rezeptor-Blockade) unterscheiden.

Ein gutes Beispiel hierfür ist das Clozapin, das nachgewiesenermaßen klinisch eine starke "antischizophrene" Wirksamkeit besitzt, sich aber nach den klassischen Neuroleptikakriterien im pharmakologischen Screening nicht als Neuroleptikum klassifizieren läßt (81).

Das Studium der Wirkungsorte und Wirkungsmechanismen neuartiger Substanzen kann auch eine Erweiterung oder grundsätzlich neue Erkenntnis über die pathophysiologischen Zusammenhänge der Schizophrenie erbringen (55).

Welche Vorteile erhofft man sich von neuartigen Neuroleptika? H.E. Lehmann stellte 6 Kriterien zusammen, die sich bei der Suche nach antipsychotischen Verbindungen herauskristallisiert haben:

1. Größere therapeutische Wirksamkeit als herkömmliche Arzneimittel für dieselbe Indikation
2. Geringere Toxizität
3. Weniger oder geringere störende Begleitwirkungen
4. Günstigere pharmakokinetische Merkmale
5. Verschiedenartige Wirkungsmechanismen
6. Eine von Grund auf unterschiedliche Struktur

Punkt 1 bis 4 bedürfen keiner Erklärung. Die Kriterien 5 und 6 lassen die Hoffnung zu, daß man davon abkommt, die Struktur herkömmlicher Neuroleptika immer wieder geringfügig zu ändern, um bessere therapeutische Ergebnisse zu erzielen, und daß dadurch Substanzen gefunden

werden, die neue psychophysiologische und psychopathologische Aspekte der Krankheit, die sie behandeln, aufdecken können (55,12,50).

1.1 Fragestellung

In dieser Arbeit werden vier neuartige Substanzen vorgestellt. Sie haben alle einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus. Ihre Angriffspunkte liegen im dopaminergen, serotoninen und gabaergen System.

Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

1. Haben die Substanzen antipsychotische Wirksamkeit bei schizophrenen Syndromen?

Hierzu werden die vier Substanzen vorgestellt und diskutiert.

2. Welche Vorteile, beziehungsweise Nachteile besitzen die Substanzen im Vergleich zu bisher verabreichten Neuroleptika?

3. Welchen Aussagewert haben die Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen bezüglich der klinischen Wirkung bei schizophrenen Patienten?

Diese Fragestellung bezieht sich hauptsächlich auf die zwei Verbindungen Zetidine und Rolipram, da aus den Ergebnissen der Tierversuche eine Vorstellung der Wirkungsintensität, im Vergleich mit Haloperidol und Chlorpromazin erarbeitet wurde, die in der klinischen Anwendung überprüft werden sollte. Außer der Wirksamkeit sollte auch untersucht werden, ob sich unerwünschte Begleitwirkungen, oder das Fehlen derselben, beim Tier und beim Patienten entsprechen.

4. Ergeben sich aus den neuartigen Wirkungsweisen neue Anhaltspunkte für mögliche Pathomechanismen der Schizophrenie? Bei dieser Fragestellung wird anhand des Piperidinderivats FQ auf den möglichen Einfluß serotoninerger Mechanismen bei schizophrener Symptomatik eingegangen. Am Beispiel des GABA-Agonisten Valproinsäure wird der Zusammenhang des gabaergen und des dopaminergen Systems hergestellt, es wird eine Erklärung für die nichtkataleptogene Wirkung der Valproinsäure gegeben und es wird die mögliche Beziehung zwischen dem GABA-System und schizophrener Symptomatik hergestellt. Zusätzlich wird der Zusammenhang zwischen der antipsychotischen Wirkung der Säure und deren Angriffspunkte im ZNS diskutiert.

5. Welche Vorschläge ergeben sich aus der Bearbeitung der vier Studien für die weitere Psychopharmakaforschung im Labor und in der Klinik?

1.2 Einführung der untersuchten Verbindungen

1. Zetidoline ist eine neue Verbindung mit einer chemischen Struktur, die keine Ähnlichkeit mit der der bekannten trizyklischen Neuroleptika zeigt. Biochemische und neuroendokrinologische Befunde sprechen für eine Blockade dopaminerger Rezeptoren.

2. ROLIPRAM hat eine neuartige chemische Struktur und weist neurobiochemisch einen von den klassischen dopaminrezeptorblockierenden Neuroleptika abweichenden Mechanismus auf.

Rolipram hemmt in niederen Dosen die Freisetzung von Dopamin im ZNS und bewirkt hiermit vermutlich ein funktionelles Dopamindefizit, mit welchem sich ein Teil der pharmakologischen Wirkung erklären läßt.

3. FQ ist ein substituiertes Piperidinderivat und stammt aus der chemischen Gruppe, zu der auch zentral wirksame Analgetika gehören. FQ wurde hauptsächlich wegen seiner zentralen Serotonin- antagonistischen Effekte untersucht.

4. Valproinsäure ist ein Inhibitor der GABA- (Gamma-Amino-Buttersäure) Transaminase und der Succinylsemialdehyddehydrogenase, also indirekt ein GABA-Agonist. Nach der Hypothese, daß Dopaminneuronen einer hemmenden Kontrolle durch gabaerge Neuronensysteme unterliegen, wird eine GABA-Erhöhung als klinisches Prinzip der antipsychotischen Wirkung bei schizophrenen Syndromen eingesetzt (36).

Die Valproinsäure wirkt also indirekt auf das dopaminerge System.

Die genaue Charakterisierung dieser vier Substanzen erfolgt im Teil II und III

1.3 Vorklinische Studien am Tiermodell

Obwohl die neuroleptische Wirkung von Reserpin schon seit einigen Jahrzehnten bekannt ist, begann man mit verhaltenspharmakologischen Studien erst nach der Entdeckung des Chlorpromazins vor rund zwanzig Jahren (32).

Psychiater, Pharmakologen und Verhaltensforscher standen vor dem Problem, Psychopharmaka vorklinisch auf ihre antipsychotische Wirksamkeit zu testen, bevor sie in die klinische Erprobung gebracht werden konnten.

Dazu trägt der Tierversuch einen beträchtlichen Teil bei. Doch die Forscher in der Psychopharmakologie haben nicht so klar definierte Parameter im Modell zu beobachten wie die Forscher in anderen Bereichen der Pathologie, so ist z.B. die Blutzuckerspiegelerhöhung in einer an Diabetes erkrankten Ratte isomorph mit der Erhöhung bei einem menschlichen Diabetiker. Hier müssen aus bestimmten Verhaltensmustern bei Tieren auf die psychische Aktivität eines Pharmakons beim Menschen Schlüsse gezogen werden (10, Seite 6,7).

Der Tierversuch hat aus zwei Gründen nur einen begrenzten Aussagewert: Erstens gibt es keine echten tierexperimentellen Modelle der psychiatrischen Krankheiten und zweitens kann im Tierversuch lediglich aus Verhaltensänderungen auf die psychische Wirksamkeit eines Medikaments geschlossen werden.

Doch trotz dieser Problematik gibt es Tiermodelle, die anscheinend geeignet sind, ein Verständnis der menschlichen Psychopathologie zu vermitteln. Das Verhalten des Tieres mag sich in keiner Weise dem des erkrankten Menschen gleichen, trotzdem kann das Verhalten des Versuchstieres in einer spezifischen Weise durch dieses wirksame Psychopharmakon verändert werden. Es wird also im Tierversuch nach Verhaltensweisen gesucht, die in einem Zusammenhang mit der neuroleptischen Wirkung eines Pharmakons stehen und die durch diese Substanz spezifisch beeinflusst werden (53).

Die Wirkung eines Neuroleptikums auf den konditionierten Fluchtreflex ist ein gutes Beispiel. Obwohl die Hemmung des bedingten Fluchreflexes sich sehr geeignet hat, die neuroleptische Potenz eines Medikaments vorauszusagen, ist es unklar, ob dieses Verhalten in einem Zusammenhang mit der Schizophrenie steht, die man ja schließlich behandeln will (53). Weiterhin ist nicht nur die Verhaltensbeobachtung am Tier von Bedeutung, sondern in höherem Maße auch die Analyse biochemischer und physiologischer Abläufe und Veränderungen im Gehirn, die durch Psychopharmaka bewirkt werden. Diese Untersuchungen sind sehr aufschlußreich hinsichtlich der Wirkungsweise von Neuroleptika, deren Potenz und hinsichtlich möglicher pathophysiologischer Phänomene der Störung bei der Schizophrenie. Beim pharma-

kologischen Screening sollen diese Untersuchungen Voraussagen über die Wirksamkeit in der klinischen Erprobung liefern (50).

Im folgenden sollen die vorklinischen Untersuchungen zusammengestellt werden, wobei die ersten drei Versuchsanordnungen bei dem pharmakologischen Screening besonders wichtig sind, um die neuroleptische Wirkung einer neuen Substanz zu charakterisieren (10, Seite 93, 82, 21).

1.3.1 Untersuchung der kataleptogenen Wirkung und der Hemmung der lokomotorischen Aktivität

Alle Neuroleptika hemmen die lokomotorische Aktivität von Versuchstieren (32). Jedoch tritt dieses Phänomen nicht ausschließlich bei Neuroleptika auf. Es ist vielmehr eine unspezifische Wirkung vieler neurotroper Substanzen. Es ist also unklar, ob die Hypomotilität eine direkte Wirkung der Neuroleptika ist oder eine Widerspiegelung einer Katalepsie, die ja eine wohlbekannte Wirkung bei hochdosierter Neuroleptikumgabe ist (32).

Die Katalepsie ist gekennzeichnet durch das Fehlen von Spontanbewegungen, durch einen erhöhten Muskeltonus und die fehlende Reaktion auf äußere Reize.

Die Neuroleptikadosierungen, die Katalepsie hervorrufen, sind im allgemeinen weit höher als die Dosen, die zum Erreichen einer therapeutischen Wirkung nötig sind.

Die Neuroleptika verursachen also eine Hemmung der lokomotorischen Aktivität und in hohen Dosen Katalepsie. Diesen beiden Phänomenen liegt anscheinend derselbe neurochemische Mechanismus zugrunde.

Die Schwellendosis und die Dauer der Katalepsie können nach Bürki (12) als Maß für die neuroleptische Potenz herangezogen werden (43).

1.3.2 Untersuchung der Apomorphin-antagonistischen Wirkung

Apomorphin ist ein selektiv wirksamer Dopaminagonist, wirkt also an DA-Rezeptoren wie Dopamin selbst (12).

Es löst beim Nager stereotyp sich wiederholende Bewegungsabläufe aus wie Aufrichten, Schnüffeln, Lecken und Nagen, beim Hund Erbrechen. Durch Apomorphin ausgelöstes stereotypes Verhalten wie auch Emesis werden durch Neuroleptika aufgehoben oder verhindert (67, 5, 43).

1.3.3 Untersuchung des bedingten Fluchtreflexes

Bei der Prüfung des bedingten Fluchtreflexes werden Ratten zunächst trainiert, einem elektrischen Schlag in einem Käfig zu entgehen. Es wird dann diesem elektrischen Schlag ein optisches oder akustisches Signal vorausgeschickt, und die Tiere lernen sehr bald, bei Auftreten des Signals dem elektrischen Schlag zu entweichen. Neuroleptika heben diese bedingten Reaktionen bereits in Dosen auf, die noch nicht die Motorik der Versuchstiere beeinflussen. Die Tiere entfliehen nach der Injektion von Neuroleptika nicht mehr bei dem Signal, sondern erst dann, wenn der elektrische Schlag erfolgt (10, Seite 93).

Die folgenden Untersuchungen ergänzen nun dieses wichtige pharmakologische "Kurzscreening".

1.3.4 Untersuchung der Amphetamin-antagonistischen Wirkung

Amphetamin setzt unter anderem Dopamin aus den Speichergranula frei und erhöht so die Konzentration von Dopamin an den Rezeptoren. Es wirkt also wie Apomorphin als DA-Agonist. Amphetamin ist eine zentral wirksame Substanz, die die lokomotorische Aktivität erhöht, in höheren Dosen Stereotypien, verstärkte Agitation und Aggression hervorruft. All diese erzeugten Wirkungen werden durch Neuroleptika antagonisiert.

Heute ist der Antagonismus des durch Amphetamin bedingten erhöhten Sauerstoffverbrauchs der Ratte und des spontanen Springens der Maus bedeutungsvoller geworden, da diese Merkmale besser meßbar und dadurch besser objektivierbar werden.

Bürki (12) zeigte, daß die Hemmung des Springverhaltens bei der Maus nach Amphetamingabe spezifisch für Neuroleptika ist. Weder Phenothiazine, die keine neuroleptische Potenz besitzen, noch andere psychoaktive Stoffe verschiedenster Struktur rufen diese Hemmung hervor (5, 12, 32, 43).

1.3.5 Das Selbstreizungsexperiment

Die Wirkung von Neuroleptika kann auch mit elektrophysiologischen Methoden erfaßt werden (32, 81).

Beim Selbstreizungsexperiment werden Ratten Elektroden, die mit einem sich im Käfig befindlichen Schalter verbunden sind, in das mediale Vorderhirnbündel implantiert. Die Tiere erlernen bald, daß durch die Selbstreizung über den Schalter eine positive, "angenehme" Sensation vermittelt wird und bestätigen deshalb in fast zwanghafter Weise den Schaltmechanismus. Neuroleptika unterdrücken diesen Drang zur Selbstreizung. In einer anderen Versuchsanordnung können durch elektrische Reizung des Corpus striatum spindelartige Nachentladungen ausgelöst werden. Neuroleptika bewirken eine Reduktion der Schwellendosis, eine erhöhte Amplitude und eine verlängerte Dauer der Kaudatumspindeln (12).

1.3.6 Auftreten von "Head Twitches"

Das Auftreten von "Head Twitches" wird als Ausdruck einer Stimulation zentraler serotoninerger Rezeptoren interpretiert (84). Serotoninprecursoren wie L-Tryptophan oder L-5-Hydroxytryptophan bzw. der Serotonin-Rezeptor-Agonist 5-Methoxytryptamin induzieren diese "Head Twitches". Es handelt sich um charakteristische kurzdauernde Schüttelbewegungen des Kopfes und treten beim Tier im Verlauf stereotyp anmutender Putzaktivität auf.

1.3.7 Effekt auf Dopamin und HVA (Homovanillinsäure)

Chlorpromazin und Haloperidol verursachen einen auffallenden Anstieg des Dopaminumsatzes. Dies interpretiert man als eine Folge postsynaptischer Rezeptorblockade mit Verstärkung durch einen daraus resultierenden "feed-back Mechanismus".

Die Änderung des Dopaminumsatzes würde sich in einer Erhöhung der Homovanillinsäure (HVA), als Hauptmetabolit des Dopamins, bemerkbar machen, obwohl der Spiegel des Dopamins selbst nicht erhöht sein muß (45, 183).

1.3.8 Einfluß auf das endokrine System

Die Antipsychotika haben einen deutlichen Einfluß auf neuroendokrine Funktionen. Wichtig ist hier die Beeinflussung der sekretorischen Funktion der Hypophyse durch das tuberoinfundibuläre dopaminerge System. Eines der Haupteffekte ist die Hemmung des "Prolactin-Inhibiting-Factor" (PIF) (64).

Die Prolaktinkonzentration im Serum und im Liquor stellt einen Index für die Aktivität postsynaptischer DA-Rezeptoren dar (64). Prolaktin wird ausschließlich im Vorderlappen der Hypophyse gebildet. Synthese und Freisetzung werden durch PIF gesteuert. PIF ist ein Peptid, das im Hypothalamus gebildet wird und dessen Bildung wiederum durch dopaminerge Neurone des tuberoinfundulären Systems beeinflußt wird.

Erhöhte dopaminerge Aktivität erhöht die Bildung des prolaktin-hemmenden Faktors (PIF) und dadurch wird die Bildung und Freisetzung von Prolaktin verringert, die Konzentrationen in Blut und Liquor nehmen ab. Der umgekehrte Mechanismus vollzieht sich, wenn die dopaminerge Aktivität abnimmt. Immer wenn eine Substanz die Aktivität postsynaptischer DA-Rezeptoren verringert, kommt es zu einer Erhöhung der Prolaktinkonzentrationen in Blut und Liquor (64).

Neben diesen pharmakologischen Experimenten am Tier werden ausführliche Tests über die Toxikologie, Pharmakokinetik und Biopharmazeutik des neuen Medikaments durchgeführt. Diese Teilgebiete bleiben in dieser Arbeit weitgehend unberücksichtigt. Lediglich die Pharmakokinetik soll im speziellen Teil II wegen der klinischen Bedeutung behandelt werden.

Nach diesen ausführlichen tierexperimentellen Untersuchungen geht das neue Pharmakon bei positiver Beurteilung in den klinischen Versuch.

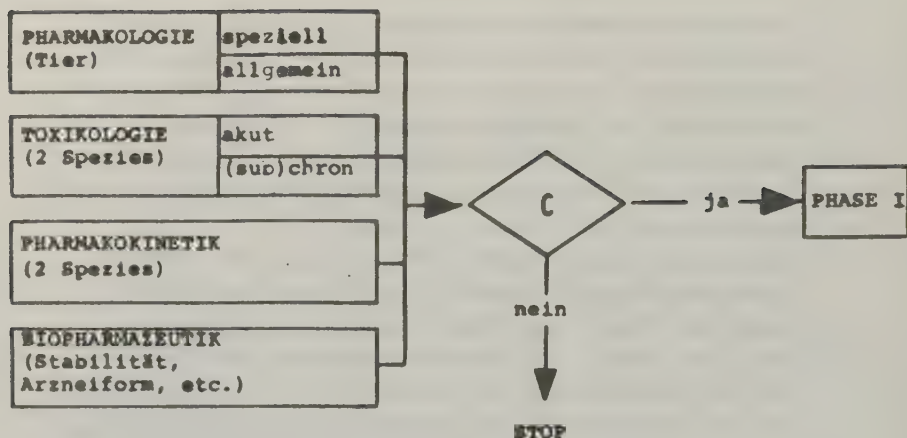


Abb.1.1 Entscheidungspunkt eines Netzplans für Arzneimittelentwicklungen vor Beginn der ersten Anwendung der neuen Substanz am Menschen (Stark vereinfacht) nach Zapf und Rupp (89).

1.4 Die klinische Untersuchung am Menschen

Zur Untersuchung von Arzneimitteln beim Menschen wurden Richtlinien entwickelt, mit deren Hilfe man den therapeutischen Effekt und eventuelle unerwünschte Wirkungen rascher und sicherer zu erfassen hofft. Sie haben sich zum Teil aus der Einsicht ergeben, daß auf der Basis von Tierexperimenten nicht alle Wirkungen und Nebenwirkungen eines Pharmakons beim Menschen, und besonders beim kranken Menschen, abzusehen sind (68).

Die klinische Studie neuer Arzneimittel wurde in drei aufeinanderfolgende Phasen unterteilt.

1.4.1 Die Phase I

Bei der Phase I der Arzneimittelprüfung geht es um zwei Fragen:

1. Was bewirkt das neue Medikament im menschlichen Organismus?

Die Pharmakodynamik beschäftigt sich hauptsächlich mit den folgenden Punkten:

- unerwünschte und unerwartete Effekte
- bestwirksame Dosis und Bestimmung der Dosisintervalle

- geeignete Applikationsform
- Dosis-Wirkungsbeziehung und Zeit-Wirkungsbeziehung
- Veränderung an wichtigen Organsystemen ("check-up" klinisch-chemische Untersuchungen).

2. Wie reagiert der menschliche Organismus auf das Medikament?

Es sollen Daten über folgende pharmakokinetische Parameter gewonnen werden:

- enterale Resorption
- Verteilung, Eiweißbindung, Blutspiegel
- Metabolismus
- Ausscheidung und
- biologische Halbwertszeit.

Die Zahl der Untersuchten liegt in der Phase I zwischen 10 und 20 Probanden oder einer entsprechenden Anzahl von Patienten (68, 89, 35).

1.4.2 Die Phase II

In der Phase II der Arzneimittelprüfung ist die Untersuchung des therapeutischen Effekts eines neuen Pharmakons von Interesse. Die Studie soll etwa 100 Patienten erfassen.

Doppelblindstudien mit Placebo oder Standardpräparaten können zur Einschätzung der therapeutischen Wirkung nützlich sein. In Phase II soll auch die Reaktion der Leber- und Nierenfunktion und eventuell auftretende Begleitwirkungen beobachtet werden (68).

1.4.3 Die Phase III

Sie stellt das Ende der klinischen Studie dar.

Es soll an großen Kollektiven (mehrere Hundert) herausgefunden werden, ob die statistisch nachgewiesenen therapeutischen Effekte auch klinisch signifikant sind und ob das neue Pharmakon Vorzüge bezüglich bereits verwendeter Medikamente hat, seien sie therapeutischer Natur oder auf eine geringere Beeinträchtigung durch die Medikation bezogen.

Die klinischen Studien der vier hier vorgestellten Substanzen wurden von den klinischen Untersuchungsleitern folgendermaßen eingeordnet:

Phase I: FQ, Risperidon

Phase II: Zetidoline, Valproinsäure

Diese Einordnung ist schwer mit den oben erwähnten Richtlinien in Einklang zu bringen. Hier handelt es sich vielmehr um Studien, die in der üblichen Phaseneinteilung eine Zwischenstellung einnehmen. Das Hauptaugenmerk dieser Studien richtet sich auf den Effekt der Substanzen, auf die psychopathologische Symptomatik, auf die Begleitwirkungen, auf die Höhe und Art der Dosierung und auf die Beeinflussung biochemischer und physiologischer Parameter. Pharmakokinetische Untersuchungen wurden nur teilweise bei Probanden durchgeführt (siehe unten).

Außerdem liegt die Anzahl der Patienten weit unter der vorgeschlagenen Zahl für die Studien.

Phase I: Risperidon wurde mit 5 Patienten getestet,

FQ nur mit 3 Patienten.

FQ wurde nur bei dieser geringen Patientenzahl untersucht, da die Vermutung der therapeutischen Wirksamkeit auf Grund indirekter Kriterien entstanden ist. Hier war auch hauptsächlich die Beobachtung eventueller Veränderungen der schizophrenen Symptomatik wichtig.

Phase II: Zetidoline wurde 15 Patienten verabreicht und Valproinsäure erhielten 10 Patienten.

2. ZUSAMMENSTELLUNG DER TIEREXPERIMENTELLEN BEFUNDE

=====

2.1 Zetidoline

Zetidoline ist eine Verbindung mit einer neuartigen chemischen Struktur, hat aber in pharmakologischen Tests am Versuchstier ein ähnliches Wirkungsspektrum wie hochwirksame Phenothiazine und Butyrophenone. Jedoch scheint Zetidoline weniger unerwünschte Begleitwirkungen, wie katalepsiartige und atropinartige Merkmale zu haben.

Chemie: Zetidoline ist 1-(3-chlorophenyl)-3- 2-(3,3-dimethyl-1-azetidinyl)-ethyl imidazolidin-2-eins hydrochlorid.

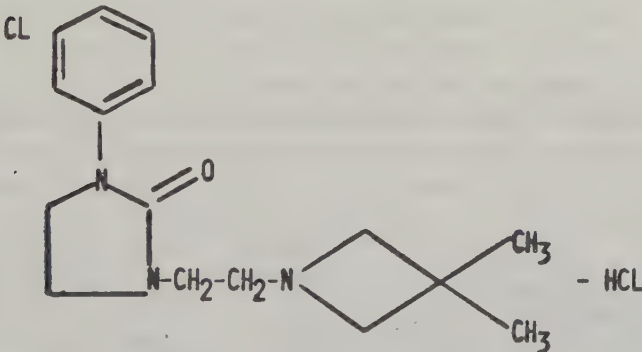


Abb.2.1 chemische Struktur: Zetidoline

Zetidoline wurde ausführlich in bezug auf seine Wirkung auf das zentrale und autonome Nervensystem, das kardiovaskuläre und das endokrine System getestet (69, 70, 71, 72, 7).

2.1.1 Die Wirkung von Zetidoline auf das Zentralnervensystem

Antipsychotisch wirksame Verbindungen wie Chlorpromazin und Haloperidol haben im Tierversuch Effekte, die mit der Blockade zentraler dopaminerger Rezeptoren zusammenhängen.

Diese Effekte treten auch bei der Gabe von Zetidoline auf.

a) Hemmung der durch Apomorphin induzierten Stereotypien und Emesis

Die Apomorphineffekte bei Hund und Huhn werden durch Zetidoline gehemmt. Zetidol war 10-50 mal wirksamer als Chlorpromazin und

1-6 mal schwächer wirksam als Haloperidol.

		Wirksame Dosis mg/kg		
		Zetidoline	Chlorpromazin	Haloperidol
Emesis (Hund)	50 % Hemmung	0.02	1	0.03
(oral)	100 % Hemmung	0.25	5	0.1
Stereotypien (Hund)	100 % Hemmung (i.p.)	1	10	0.25
(Huhn)		1.25	10	0.2

Tabelle 2.1 Hemmung der Apomorphineffekte

b) Einfluß auf den bedingten Fluchtreflex

Zetidoline hemmt den konditionierten Fluchtreflex bei akustischer Warnung vor einem Elektroschock auf die Fußsohlen.

		ED ₅₀ mg/kg		
		Zetidoline	CPZ	Hal
Konditionierter Fluchtreflex (Ratte)	i.p.	1.04	3.95	0.1
	p.o.	6.85	11.60	0.5

Tabelle 2.2 Hemmung des konditionierten Fluchtreflexes

Zetidoline war 4 mal stärker wirksam als Chlorpromazin (CPZ) und 10 mal schwächer wirksam als Haloperidol.

Diese Aktivität von Zetidoline war nicht auf eine unspezifische ZNS-Dämpfung zurückzuführen. Den Beweis hierfür lieferten Pharmakologen in geeigneten Spezialtests (71, 72).

c) Kataleptogene Wirkung

Die extrapyramidalen Begleitwirkungen sind eine der ungünstigen Seiten der Neuroleptikatherapie. Die Schwellendosis und die Dauer der Katalepsie können als Maß für die neuroleptische Potenz von Pharmaka herangezogen werden (12).

...

im Cortex. Sie ist als Ausdruck eines erhöhten Dopaminumsatzes zu werten. Die HVA-Kurve von Zetadoline hat zwei Stunden nach intraperitonealer Injektion ihren Höhepunkt, während der Anstieg bei CPZ und Haloperidol länger andauert und erst nach vier Stunden seinen Gipfel hat.

2.1.2 Die Wirkung von Zetidoline auf das kardiovaskuläre System

Zetidoline hat bei Ratten weder einen Einfluß auf den Blutdruck noch auf den Puls. Untersucht wurde über drei Tage bis zu einer Dosis von 50 mg/kg oral.

Beim Hund verursachte eine Dosis von 1 mg/kg i.p. (intraperitoneal) ebenfalls keine Änderung dieser Parameter. Die Dosis 15 mg/kg p.o. (per os) führte jedoch zu einer geringen Erhöhung von Blutdruck und Puls.

Zum Vergleich: Chlorpromazin 20 mg/kg i.p. verminderte Blutdruck und Puls,

Haloperidol 1 mg/kg i.p. war ohne Effekt.

2.1.3 Die Wirkung von Zetidoline auf das endokrine System

Zetidoline führt zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels im Plasma (70). Nach einer einmaligen Gabe von 1 mg/kg i.p. an Ratten beiderlei Geschlechts, war der Höhepunkt des Prolaktinanstiegs nach 0.5 - 1 Stunde erreicht. Vier Stunden post injektionem war eine Erhöhung nicht mehr nachweisbar. Die Höhe des Prolaktinanstieges war dosisabhängig. Ein statistisch signifikanter Anstieg war bereits bei 0.33 mg/kg zu beobachten.

	Zetidoline Dosis (mg/kg, i.p.)				
	Saline	0.1	0.33	1	10
Mittelwert Ratten	32.6	70.8	222	820	1154
Mittelwert Ratten	27.5	34.5	63.8	89.1	116

Tabelle 2.5 Mittlere Plasmaprolaktinspiegel (ng/ml)
1 h nach Zetidoline Gabe

2.1.4 Die Wirkung von Zetidoline auf das autonome Nervensystem

Die Effekte von Zetidoline auf das autonome Nervensystem wurden am isolierten Ileum des Guinea-Schweines untersucht (69). Es zeigte sich, daß Zetidoline im Vergleich zu CPZ und Haloperidol eine geringere anticholinerge, antihistaminerge und antiserotoninerge Wirkung hat.

2.1.5 Die Pharmakokinetik von Zetidoline

Ratte: Die höchste Konzentration von radioaktiv markiertem Zetidoline im Blut wird 1 - 2 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Die Konzentration nimmt in den ersten sieben Stunden rapide ab und zeigt bei 6 - 7 Stunden nach der Verabreichung nochmals einen kleinen Gipfel, der auf eine intestinale Resorption hinweist.

Hund: Die Untersuchungen beim Hund zeigen keine wesentlich abweichenden Befunde (73).

Mensch: Es wurde eine ausführliche Analyse über den Metabolismus von Zetidoline vorgenommen. Zur Pharmakokinetik kann man nur entnehmen, daß das Medikament rasch über die Nieren ausgeschieden wird, und daß man bereits vier Stunden nach der Einnahme von radioaktivem Zetidoline 58 % der Metaboliten im Urin wiederfindet, 77,3 % nach 12 Stunden. Über eine eventuelle fäkale Ausscheidung liegen keine Untersuchungsergebnisse vor.

2.1.6 Zusammenfassung

Die pharmakologischen Daten zeigen, daß Zetidoline in den tierexperimentellen Untersuchungen eine starke Wirksamkeit besitzt. Es hemmt die durch Apomorphin und Amphetamin hervorgerufenen Stereotypen in niedrigeren Dosen als Chlorpromazin und in höheren als Haloperidol. Die kataleptogene Wirkung ist bedeutend geringer als die der beiden Vergleichssubstanzen. Analog zu CPZ und Hal. erhöht Zetidoline den Dopaminumsatz. Weiterhin blockiert Zetidoline das dopaminerge neuroendokrine System, was in einer Prolaktinspiegelerhöhung seinen Ausdruck findet.

2.2 Rolipram

Rolipram ist ein neurotrop wirksamer Vertreter aus der neuartigen Stoffklasse dialkoxyphenylsubstituierter Pyrrolidone.

Chemie: Rolipram ist das Racemat des 4-(3-Cyclopentoxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidon (4 RS).

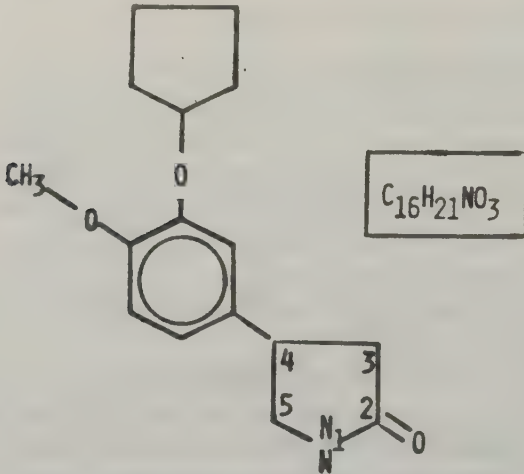


Abb 2.1 Chemische Struktur Rolipram

2.2.1 Die Wirkung von Rolipram auf das Zentralnervensystem

Neurobiochemisch weist Rolipram einen von klassischen Dopaminrezeptor-blockierenden Neuroleptika abweichenden Mechanismus auf. Rolipram hemmt in niederen Dosen die Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt (siehe unten).

Die dadurch resultierende geringere Aktivität der Dopaminneuronen verursacht das im folgenden beschriebene neuroleptische Profil beim Versuchstier (84, 85, 86).

a) Interaktion mit Apomorphin

Ratte: Rolipram hemmt dosisabhängig die durch den Dopaminrezeptoragonisten Apomorphin ausgelösten Stereotypien. Rolipram war in diesem Versuch etwa 4 mal stärker wirk-

sam als Chlorpromazin, jedoch klang der hemmende Effekt von Rolipram rascher ab als der des CPZ.

	ED ₅₀ 30 min nach i.p. Inj. (mg/kg)
Rolipram	1,56
Chlorprom.	6,25

Tab. 2.6 Hemmung der Stereotypien

b) Einfluß auf den bedingten Fluchtreflex

Der konditionierte Fluchtreflex der Ratte wurde sowohl durch Rolipram als auch durch Chlorpromazin in der Dosis 6,25 mg/kg p.o. unterdrückt. Unter Rolipram nahm die Anzahl der konditionierten Fluchtreaktionen im Untersuchungszeitraum von zwei Stunden stärker ab als unter CPZ. Diese Reduktion setzte bei Rolipram rasch ein und war zum Zeitpunkt 30min p.a. am stärksten ausgeprägt. Unter CPZ nahm die Wirkung über den Testzeitraum zu (Maximum bei 90 - 120 min p.a.). Nach intraperitonealer Verabreichung war der suprimierende Effekt der Dosis 6,25 mg/kg Rolipram stärker ausgeprägt als nach peroraler Gabe.

c) Kataleptogene Wirkung

Maus: Rolipram zeigte nach einmaliger intraperitonealer Verabreichung zum Prüfzeitpunkt 30 min p.i. eine dem Neuroleptikum Fluphenazin vergleichbare kataleptogene Wirksamkeit (ED₅₀ 4,1 mg/kg). Dieser Effekt klang im Gegensatz zu Fluphenazin rasch ab. Zum Prüfzeitpunkt 60 min war Rolipram nur noch 12 mal schwächer wirksam als Fluphenazin, das in diesem Zeitraum nahezu unverändert wirkte.

Ratte: 60 min nach einmaliger intraperitonealer Applikation wies Rolipram eine dem Fluphenazin vergleichbare kataleptogene Wirksamkeit auf (ED₅₀Rol. 5,1 mg/kg, ED₅₀Flu. 4,1 mg/kg).

d) Head Twitches

Das Auftreten von head twitches wird als Ausdruck einer Stimulation zentraler serotoninerger Rezeptoren gewertet.

Ratte: In Dosierungen 0.05 mg/kg i.p. induzierte Rolipram head twitches. Dieser Effekt war dosisabhängig.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve zeigte einen biphasischen Verlauf. In Dosierungen 25 mg/kg i.p. nahm die Anzahl der head twitches wieder ab. Vorbehandlung mit Reserpin unterdrückte das Auftreten dieser Schüttelbewegungen des Kopfes.

Meerschwein: Rolipram induzierte in Dosierungen > 0.39 mg/kg i.p. dosisabhängig die charakteristische head twitches. Die Dosis-Wirkungs-Kurve entsprach der bei der Ratte.

e) Einfluß auf die Körpertemperatur

Maus: Rolipram senkte nach i.p. Verabreichung in Dosierungen > 0.39 mg/kg dosisabhängig die Rektaltemperatur. Die Hypothermie ($2-4^{\circ}\text{C}$) trat bei 25 bzw. 50 mg/kg rasch ein und war 3^{h} p.i. wieder abgeklungen (86).

Meerschweinchen: In der Dosierung 100 mg/kg i.p. bewirkte Rolipram eine Senkung der Rektaltemperatur um ca. 2°C . Der Effekt trat rasch ein und dauerte bis 4^{h} p.i. an (85).

f) Einfluß auf den Dopaminstoffwechsel

Der Dopaminspiegel wurde nach Decarboxylase-Hemmung durch 3-Hydroxybenzylhydrazin bestimmt (Auskunft über DA Synthese). Die Dopaminfreisetzung wurde durch die Bildung und den Anstieg von 3-Methoxytyramin (3MT) nach MAO-Hemmung erfaßt. Diese Untersuchung ergab nach Roliprammedikation in verschiedenen Dosierungen folgende Ergebnisse (47):

A) Dopaminfreisetzung

1. Rolipram stimulierte die 3MT Bildung nur in hohen Dosen.
2. In niederen Dosen (0.5-3 mg/kg i.p.) verringerte es die Bildung von 3MT, was eine verringerte Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt bedeutet.

Niedere Dosen hemmen, hohe Dosen steigert also die DA-Freisetzung.

B) Dopaminsynthese

Im Gesamthirn der Ratte führte Rolipram 30 min nach i.p. Injektion von 2 mg/kg zu einer statistisch signifikanten Anhebung des Dopaminspiegels. Auch nach Vorbehandlung mit dem Decarboxylase-Hemstoff waren unter Rolipram (20 mg/kg) die Dopaminspiegel im Striatum, mesolimbischen System und Neocortex erhöht.

2.2.2 Die Wirkung von Rolipram auf das kardiovaskuläre System

An wachen normotonen Ratten hatte Rolipram in Dosierungen von 0.15 bzw. 1.5 mg/kg p.o. keinen Einfluß auf den intraaortalen Blutdruck, während Chlorpromazin in Dosierungen von 0.36 bzw. 3.6 mg/kg p.o. eine transitorische, leichte Blutdruckerhöhung bewirkte.

In bezug auf die Herzfrequenz bewirkte Rolipram unmittelbar nach peroraler Verabreichung von 1.5 mg/kg eine geringgradige Erniedrigung. Zu späteren Zeitpunkten (- 10 Minuten p.a.) erhöhte Rolipram ebenso wie CPZ (0.36 bzw. 3.6 mg/kg) geringfügig die Schlagfrequenz.

2.2.3 Einfluß von Rolipram auf das endokrine System

a) Prolaktin

An männlichen Ratten bewirkte Rolipram in der Dosierung 10 mg/kg i.p. eine Senkung der Serum-Prolaktin-Spiegel zu den Meßzeitpunkten 60 bzw. 120 min p.i.

Zum Zeitpunkt 15 min p.i. war Rolipram ohne Einfluß.

Der Phosphodiesterasehemmer Isobutylmethylxanthin (10 mg/kg) übte einen biphasischen Einfluß auf die Prolaktinsekretion aus: Erhöhung zum Zeitpunkt 15 min p.i.

Senkung zum Zeitpunkt 120 min p.i.

b) Noradrenalin

Rolipram war in der Dosis 2 mg/kg i.p. bis 8 h p.i. ohne Einfluß auf die Noradrenalin Spiegel im Gesamthirn der Ratte. Nach Decarboxylasehemmung bewirkte Rolipram in der Dosierung 20 mg/kg i.p. eine Senkung der Noradrenalin Spiegel im Diencephalon, Hirnstamm und Cerebellum. Im Striatum, mesolimbischen System und

Neocortex blieben die Noradrenalin Spiegel unbeeinflusst.

c) Serotonin

Unter Rolipram 20 mg/kg i.p. stiegen nach Vorbehandlung mit dem Decarboxylasehemmer die Serotoninspiegel im Hirnstamm und Cerebellum der Ratte an. Tendenziell war ein Anstieg auch im Diencephalon vorhanden.

2.2.4 Die Pharmakokinetik von Rolipram

a) Tierexperimentelle Pharmakokinetik

Ratte: ^{14}C -radioaktiv markiertes Rolipram wurde weiblichen Ratten in der Dosierung von 0.2 mg/kg verabreicht. Nach oraler Gabe wurde Rolipram rasch und vollständig resorbiert. Die ^{14}C -Aktivität wurde mit einer Halbwertszeit von ca. 1.5h überwiegend über den Urin eliminiert.

Affe: ^{14}C -Rolipram wurde weiblichen Rhesusaffen in der Dosierung 0.2 mg/kg verabreicht. Nach oraler Aufnahme wurde Rolipram mit mäßiger Geschwindigkeit (Blutspiegelmaximum 2h p.a.) zu mehr als 50 % resorbiert. Mit einer Halbwertszeit von ca. 1.5h wurde die ^{14}C -Aktivität überwiegend über den Urin ausgeschieden. Die erzielten Wirkstoffspiegel im Plasma waren äußerst niedrig, was seine Ursache in einer raschen Metabolisierung während der ersten Leberpassage ("first-pass"-Effekt) oder bereits während des Resorptionsvorganges haben kann.

b) Untersuchungen am Menschen

^{14}C -Rolipram wurde zwei Probanden oral in der Dosis 2 mg verabreicht. Die Substanz wurde rasch und vollständig resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel für die Gesamtradioaktivität war bei beiden Versuchspersonen zwischen 1 und 1.5h mit ca. 9 % der verabreichten Dosis im Gesamtplasmavolumen erreicht. Der halbmaximale Plasmaspiegel der Gesamtradioaktivität wurde bereits 20 min über- und nach 4h p.a. wieder unterschritten. Für den Abfall der Konzentration der ^{14}C -Aktivität bzw. des Wirkstoffs im Plasma wurden Halbwertszeiten von 3h bzw. 1.6 h ermittelt.

Die Elimination des Rolipram und seiner Metabolite erfolgte rasch und überwiegend über den Harn. Die Ausscheidung ist im Rahmen der Genauigkeit der Methode als vollständig anzusehen und war nach 24h bereits nahezu abgeschlossen. Somit ist auch nach mehrtägiger Verabreichung praktisch nicht mit einer Kumulation im Organismus zu rechnen.

2.2.5 Zusammenfassung

Die neuroleptikumartige Wirkung von Rolipram zeigt sich im Tierversuch durch die Hemmung Apomorphin-induzierter Stereotypen und des bedingten Fluchtreflexes, durch das Auftreten von Katalepsie, durch die Körpertemperatursenkung und durch die Hemmung der Dopaminfreisetzung im Rattenhirn. Blutdruck und Pulsfrequenz weisen unter Rolipram keine Änderung von der Norm auf.

Auch auf die Prolaktinspiegel im Serum hat Rolipram nur einen sehr diskreten Einfluß.

Pharmakokinetik: Rolipram wird bei Menschen schnell und vollständig resorbiert. Die Wirkstoffspiegel im Plasma sind jedoch äußerst gering. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren (84, 85).

2.3 Piperidinderivat_FQ

FQ stammt aus der Analgetikaforschung. Die pharmakologischen Tests wurden auf die analgetische Wirkung von FQ ausgerichtet. Als Vergleichssubstanzen wurde Morphin und d- Propoxyphen herangezogen. Zusammenfassend sei gesagt, daß FQ eine starke analgetische Wirkung hat (gleichstarke oder etwas geringere als Morphin bei Ratte und Maus in zahlreichen Tests), sowie muskelrelaxierende und sowohl peripher als auch zentral antiserotoninerge Wirksamkeit besitzt. FQ scheint Morphin gegenüber den Vorteil zu haben, daß es zu einer geringeren körperlichen Abhängigkeit führt (40).

2.3.1 Die Wirkung von FQ auf das Zentralnervensystem

Interaktion mit Apomorphin

Um eine eventuelle neuroleptische Aktivität zu testen, wurde der Apomorphin-Antagonismus (Hemmung von stereotypen Verhaltensweisen) im Vergleich zu Chlorpromazin untersucht.

- FQ zeigte keinen Einfluß auf die Apomorphin induzierten stereotypen bei Mäusen. Untersucht wurde FQ in den Dosierungen 16 und 50 mg/kg i.p.

Die ED₅₀ von CPZ dagegen lag bei 3.3 mg/kg i.p.

Head twitches

FQ hemmt die durch DL-5-Hydroxytryptophan hervorgerufenen head twitches. Dieser Befund ist ein Ausdruck einer antiserotoninergen Wirkung von FQ.

2.3.2 Einfluß von FQ auf das Endokrinium

Noradrenalin: FQ (20 mg/kg i.p.) und Morphin (10 mg/kg i.p.) rufen einen geringen Anstieg des Noradrenalinpiegels und der desaminierten Metabolitenfraktion (dadurch Verminderung der methylierten Metabolitenfraktion) hervor.

5-Hydroxytryptophan: FQ (32 mg/kg i.p.) verursacht einen signifikanten Anstieg des 5-Hydroxytryptophanumsatzes, ohne jedoch den 5-HT Spiegel zu beeinflussen.

Pharmakokinetische Untersuchungen bei FQ lagen nicht vor (40).

2.4 VALPROINSÄURE

Pharmakologisch wurde Valproinsäure als Antiepileptikum getestet. Sie ist bereits als solches im klinischen Gebrauch (Ergenyl^R, Orfiril^R, Convulex^R) (29).

Spezielle pharmakologische Tests auf eine neuroleptische Wirkung hin wurden nicht durchgeführt.

Alproinsäure erhöht im Gehirn und Kleinhirn die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-Spiegel vermutlich durch eine Hemmung der GABA metabolisierenden Enzyme (6i 6S).

2.4.1 Einfluß von Valproinsäure auf das Zentralnervensystem

Tierversuche haben gezeigt, daß Valproinsäure bis hin zu neurotoxischen Dosen keinen Einfluß auf die lokomotorische Aktivität hat. Man stellte fest, daß Valproinsäure selbst in Dosen von 500 - 600 mg/kg i.p. keine Verhaltensänderung beim Tier hervorruft (63).

Hohe Dosen von Valproinsäure hemmen den bedingten Fluchtreflex, während niedere Dosen (100 mg/kg) die bedingte Reaktion auf eine Reizung verbessern. Die Dosen, die zu einer Hemmung des Fluchtreflexes führen sind jedoch so hoch, daß sie klinisch nicht bedeutend sind.

2.4.2 Pharmakokinetik

Pharmakologische Untersuchungen liegen von epileptischen Patienten vor (65).

Valproinsäure wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert und erreicht maximale Blutspiegel zwischen 1 und 4 h p.a.

Die Serumhalbwertszeit liegt zwischen 7 und 9 Stunden (49).

Therapeutische Blutwirkstoffspiegel liegen bei 50 - 100 mg/ml bei einer täglichen Dosierung von 1.2 - 1.5 mg/die.

Valproinsäure wird schnell verteilt, wobei sie in einigen Minuten das Gehirn von Versuchstieren erreicht. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 90 %. Ausgeschieden werden Valproinsäure und glucuronidierte Metaboliten schnell, hauptsächlich über den Urin (51).

3. DIE KLINISCHEN STUDIEN =====

3.1 Die Wirkung von Zetidoline (DL-308) auf paranoid-halluzinatorische Syndrome

3.1.1 Einleitung

Die chemische Struktur von Zetidoline ist 1-(3- chlorophenyl)-3-2 [2-(3,1 dimethyl-1-azetidiny)-äthyl] imidazolidin-2-on hydrochlorid. Sie zeigt keine Ähnlichkeit zu den bekannten tri-zyklischen Psychopharmaka. In pharmakologischen Tests am Tier zeigt Zetidoline ein ähnliches Profil wie Chlorpromazin und Haloperidol (Apomorphinwirkung u.a.). Im Unterschied zu den klassischen Neuroleptika wird eine Katalepsie nur bei sehr hohen Dosen erreicht. Dies könnte auf eine, im Vergleich mit anderen Neuroleptika, verminderte Wirkung auf das extrapyramidalmotorische System hinweisen. Biochemische und neuroendokrinologische Daten sprechen für eine Blockade dopaminerger Rezeptoren. Die Wirkung auf die Vigilanz und das Vegetativum ist gering. Toxikologische Untersuchungen an mehreren Spezies erlauben eine therapeutische Applikation am Menschen. Wegen des pharmakologischen und biochemischen Wirkprofils ist eine antipsychotische Wirkung von Zetidoline anzunehmen, wobei extrapyramidalmotorische Störungen selten auftreten sollten. Die Wirkung der Substanz auf Patienten mit einem floriden paranoid-halluzinatorischen Syndrom wird untersucht.

3.1.2 Fragestellung:

Nach Abschluß der Studie soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

- 1) Hat Zetidoline eine Wirkung auf die produktiv psychotische Symptomatik?
- 2) Welche unerwünschten Nebenwirkungen hat Zetidoline?
- 3) Welches ist die empfohlene Dosierung für die Behandlung von psychotischer Symptomatik?

...

3.1.3 Material und Methoden

3.1.3.1 Beschreibung der Untersuchung

Art der Untersuchung

Es handelt sich um eine offene Pilotstudie an stationären Patienten (frühe Phase II).

Untersuchungsgut

10 Patienten (Männer und Frauen) im Alter von 18 - 60 Jahren sollten in die Studie aufgenommen werden.

Einschlußkriterien

Es wurden stationär aufgenommene Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Symptomatik in die Studie einbezogen. Die Diagnose sollte unter der ICD-Nr. 295.1-295.7 einzuordnen sein. Sowohl unvorbehandelte, als auch vorbehandelte Patienten wurden aufgenommen. Ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS Nr. V 101863 und A-5-112640 war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Ausschlußkriterien

Unter folgenden Bedingungen wurden Patienten nicht in die Studie aufgenommen:

- a) Schwere körperliche Erkrankungen
- b) Chronischer Alkoholismus, Sucht, Delir
- c) Allergische Erkrankungen, Asthma bronchiale, Medikamentenallergie
- d) Möglichkeit einer Schwangerschaft; Frauen in gebärfähigem Alter wurden nur bei negativem Schwangerschaftstest zugelassen
- e) Anfallsleiden

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung betrug 28 Tage. Bei mangelndem Erfolg oder Verschlechterung der vorliegenden Symptomatik konnte der Patient jederzeit aus der Studie genommen werden. Bei der statistischen Ausarbeitung wurden die abgebrochenen Fälle mitberücksichtigt.

Dosierung

Zetidoline wurde in Kapseln zu 10 und 20mg angeboten. Der Behandlungsbeginn war einschleichend mit 10mg am 1. Tag. Am 2. Tag 2 x 10mg. In dieser Form täglich um 10mg ansteigend, auf zwei bis drei Tagesdosen verteilt. Die Höchstdosis war zunächst 60mg/die. Nach den ersten fünf Patienten konnte die Dosis auf 100mg/die erhöht werden.

Andere Pharmaka

Bei Unruhezuständen konnte Promethazin nach Bedarf gegeben werden.

3.1.3.2 Patientenpopulation der Zetidoline-Studie

Es wurden 15 Patienten im Alter zwischen 18 und 43 Jahren (Durchschnittsalter 30,7 Jahre $\pm$ 8,7) mit Zetidoline stationär behandelt. Davon waren drei Patienten Frauen. Die Diagnosen setzten sich wie folgt zusammen:

- Sechs Fälle einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie ICD 295.3 Pat.: 1, 2, 4, 5, 6, 7.
- Fünf Fälle einer Hebephrenie ICD 295.1. Pat.: 8, 9, 11, 13, 14.
- Drei Fälle einer schizoaffectiven Psychose ICD 295.7. Pat.: 3, 10, 12.
- Ein Fall einer Katatonie ICD 295.2

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme produktiv psychotisch.

Die Hebephrenie trat in allen Fällen bei jungen Patienten auf.

Die Erkrankungsdauer betrug bei fünf Patienten weniger als ein Jahr, bei fünf Patienten ein bis zwei Jahre und bei fünf Patienten länger als zwei Jahre.

Acht Patienten befanden sich zur Zeit der Zetidoline Behandlung zum ersten Mal, vier Patienten zum zweiten oder dritten Mal, zwei weitere zum fünften Mal und ein Patient bereits zum sechsten Mal in stationärer Behandlung.

Die körperliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn ergab eine Adipositas bei fünf Patienten (1, 9, 11, 13 und 14), einen Tumorbenkartharr bei Pat. 6, eine Hypertonie bei Patient 13 und

...

der Patient 14 hatte eine euthyreote Struma und einen Leberparenchymschaden unklarer Genese. Neurologisch untersucht bestand vor der Studie bei der Patientin 1 bereits ein feinschlägiger Tremor.

Pat.	Geschl.	Alter	ICD	Krankheitsdauer	Anzahl der stat. Aufnahmen
1	w	43	295.3	2 a	3
2	m	30	295.3	3 a	1
3	m	36	295.7	7 a	5
4	w	32	295.3	2 a	2
5	w	42	295.3	12 a	6
6	m	33	295.3	0,25 a	2
7	m	24	295.3	0,5 a	1
8	m	21	295.1	0,5 a	1
9	m	23	295.1	2 a	1
10	m	44	295.7	0,04 a	1
11	m	27	295.1	2 a	1
12	m	27	295.7	0,25 a	1
13	m	20	295.1	2 a	2
14	m	18	295.1	3 a	1
15	m	40	295.2	16 a	5

Tabelle 3.1 Patientenkollektiv

Mittlere Krankheitsdauer 3,5 Jahre $\pm$ 4,7

Durchschnittsalter 30,7 Jahre $\pm$ 8,7

ICD 295.1 Hebephrenie

ICD 295.2 katatonies Syndrom

ICD 295.3 paranoid-halluzinatorische Schizophrenie

ICD 295.7 schizoaffektive Psychose

3.1.3.3 Untersuchungsplan

Es wurde eine Reihe von Untersuchungen zusammengestellt, die den Verlauf der Therapie möglichst genau charakterisieren sollten. Dabei wurde nicht nur der psychopathologische und neurologische Befund, sondern auch der internistische mit den elektrischen Ableitungen und dem Laborstatus erhoben (s.u.).

Untersuchungsinstrumente:

- a) AMP(psychischer und somatischer Befund) am Tag 0, 2, 4, 6, 10, 15, 20 und 28
- b) BPRS Brief Psychiatric Rating Scale, Untersuchungstage wie unter a)
- c) CGI Clinical Global Impression, Untersuchungstage wie a)
- d) EPMS-Fragebogen (Extrapyramidalmotorische Symptomatik) einschließlich Webster und Simpson Rating Scale an den Tagen 0, 4, 10, 20 und 28
- e) GAS-Rating System, Global Assessment Scale,u.Tage wie a)

Sonderuntersuchungen

- a) Systolischer und diastolischer Blutdruck täglich
- b) EKG am Tage 0, 10 und 28
- c) EEG klinisch am Tag 0, 10 und 28
- d) EEG zur Computerauswertung des Powerspektrums am Tag 0, 10, 28
- e) Gewichtskontrolle wöchentlich

Laboruntersuchungen

jeweils an den Tagen 0, 10, 28

- a) übliche Blutroutine: Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Hb, HKT, BKS, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Harnstoff, Kreatinin und Glukose
- b) Urinuntersuchung
- c) Prolaktin-, HVA-, DOPAG- und HGH-Bestimmung

...

3.1.3.4 Untersuchungsmethoden

A M P - Dokumentation (76)

AMP bedeutet Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie.

Der psychische und somatische Befund wurde mit Hilfe der standardisierten AMP-Fragebögen 3 und 4 erhoben. Sie enthalten Angaben über die Identität des Patienten, den Untersuchungszeitpunkt und Beurteilungszeitraum, über den Untersucher und über den psychischen und somatischen Status des Patienten. Im psychischen Befund werden 100 Symptome, in Komplexen zusammengefaßt, angeboten. Entsprechend sind es 40 Symptome im somatischen Befund. Eine Differenzierung der Ausprägung eines Symptoms ist durch die Anstreichmöglichkeit in folgenden fünf Spalten möglich: "nicht vorhanden", "leicht", "mittel", "schwer ausgeprägt" und "nicht beurteilbar". Zum psychischen Befund gehören diese Symptomkomplexe:

- Bewußtseinsstörungen
- Orientierungsstörungen
- Aufmerksam- und Gedächtnisstörungen
- formale Denkstörungen
- überwertige Ideen, Zwänge, Phobien
- Wahn
- Sinnestäuschungen
- Ich- und Persönlichkeitsstörungen
- Verstimmungen, Gefühlsstörungen
- psychomotorische Störungen
- Verlaufsbesonderheiten
- Störungen des Trieb- und Sozialverhaltens, Pflegebedürftigkeit

Der somatische Befund umfaßt folgende Merkmalsgruppen:

- Schlafstörungen
- Appetenzstörungen
- vegetative Symptome
- weitere körperliche Symptome
- neurologische Symptome
- Konstitutionstypus

- zerebrale Krampfanfälle
- Zusatzuntersuchungen (Blutbild, Urinuntersuchung, EKG, EEG, usw.)

Die Auswertung der beiden Bögen erfolgte mit Hilfe des Computers. Der F-Test sollte statistische Aussagen über die Veränderungen der einzelnen Symptome machen.

G A S - Dokumentation (Global Assessment Scale) (98)

Die Scala soll die psychosoziale Beeinträchtigung eines Patienten charakterisieren. Man will einen Gesamteindruck seiner psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit gewinnen. Dokumentationsbasis ist eine Scala mit zehn Bewertungsstufen. Jeweils eine enthält zehn Punkte. So kann der GAS-Wert zwischen 1 und 100 liegen. Es liegt ein Kontinuum des psychischen Krankseins zugrunde.

Die oberste Bewertungsstufe (91 - 100) beinhaltet, daß ein Patient keinerlei Symptome aufweist, daß er über eine hervorragende Leistungsfähigkeit verfügt und keinerlei Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Lebensproblemen hat.

Bewertungsstufe 81 - 90 beinhaltet vorübergehende leichte Symptome und gelegentlich Schwierigkeiten mit den Alltagsproblemen.

Bei Bewertungsstufe 5 (51 - 60) hat der Patient mäßig ausgeprägte Symptome und eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit.

Zwei Stufen tiefer ergeben sich schon erhebliche Beeinträchtigungen auf verschiedenen Gebieten (Arbeit, Familie, Denken, Stimmung).

Bei der vorletzten Stufe (11 - 20) wird das Verhalten stark von Wahnvorstellungen beeinflußt und ein Patient der untersten Stufe (1 - 10) braucht ständig Überwachung und ist meist pflegebedürftig.

Es wird hier nur die tatsächliche Leistungsfähigkeit bewertet, unabhängig von der Medikation und unabhängig davon, ob bei einer anderen Behandlung eine Besserung zu erwarten wäre oder nicht.

...

B R P S - Dokumentation

Brief Psychiatric Rating Scale nach Overall und Gorham (88).

Die Beurteilungsskala ist eine Grundlage für die Charakterisierung des psychopathologischen Zustands eines Patienten.

Ein halbstandardisiertes Interview soll Aufschluß über 18 Symptomkomplexe geben, deren Ausprägung auf einer siebenstufigen Skala beurteilt werden kann (0 entspricht "nicht vorhanden", 7 entspricht "stark vorhanden").

Der Gesamtrohwert, der die Summe aller Punktwerte darstellt, gibt Auskunft über das Ausmaß der psychischen Gestörtheit des Patienten. Er eignet sich gut zur Verlaufskontrolle einer Therapie. Weiterhin kann man diese 18 Symptomkomplexe in fünf Untergruppen einteilen. Die Summe dieser fünf Scores werden ebenfalls errechnet und zur Verlaufsbeobachtung herangezogen. Die Scores beinhalten folgende Items:

- 1) A N D P Angst Depression: 1. Körperbezogenheit 2. Angst
3. Schuldgefühle 4. Depression
- 2) A N E R Anergie: 1. Emotionale Zurückgezogenheit 2. Antriebsminderung
3. Affektive Abstumpfung, Verflachung
4. Desorientierung
- 3) T H O T Denkstörung: 1. Zerfall der Denkprozesse 2. Größen-
erleben 3. Halluzinationen 4. Ungewöhnliche Denkinhalte
- 4) A C T V Aktivierung: 1. Gespanntheit 2. Maniriertheit
3. Erregung
- 5) H O S T Feindseligkeit, Mißtrauen: 1. Feindseligkeit,
2. Mißtrauen, paranoide Inhalte 3. Mangelnde Kooperation.

Dadurch ist der therapeutische Effekt auf fünf psychopathologische Grundsymptome möglich.

...

C G I - Dokumentation

Clinical Global Impression (19)

Diese Scala eignet sich zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei medikamentöser Behandlung. Sie besteht aus drei Items, wobei das dritte einen Wirksamkeitsindex ermittelt, der in der Studie berücksichtigt werden soll. Dieser Index stellt den Zusammenhang zwischen therapeutischem Effekt eines Medikaments und dessen Nebenwirkungen her. Die Gewichtungszahlen des Wirksamkeitsindex reichen von 4 (sehr guter therapeutischer Effekt/ohne Nebenwirkungen) bis 0,25 (unveränderter oder verschlechterter Befund bei Nebenwirkungen, die den therapeutischen Effekt überwiegen).

Folgendes Schaubild ist dem Originalbeurteilungsbogen entnommen:

Therapeutischer Effekt	Nebenwirkungen			
	Keine	Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich	Beeinträchtigen den Patienten wesentlich	Überwiegen den therapeutischen Effekt
Sehr gut	4.00	2.00	1.33	1.00
Mäßig	3.00	1.50	1.00	0.75
Gering	2.00	1.00	0.67	0.50
Unverändert oder schlechter	1.00	0.50	0.33	0.25

Tabelle 3.2 C G I Wirksamkeits-Index

Dokumentation der extrapyramidalen Begleitwirkungen

Um die extrapyramidale Wirkung von Zetidine möglichst ausführlich zu charakterisieren, wurde der EPMS-Untersuchungsbogen herangezogen. Er beinhaltet zunächst fünf unterschiedliche Befunde, die unter Berücksichtigung gegebener Symptome erhoben werden.

Diese sind:

- 1) Vegetativer Befund: Symptome sind Schwindel, Agrypnie, Hyperosmie, Mundtrockenheit, Sialorrhoe, Schwitzen, Dermatographie und Cephalgie.
- 2) Gastrointestinaler Befund: Symptome sind Appetitvermehrung und -verminderung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation.
- 3) Kardiovaskulärer Befund: Systolischer und diastolischer Blutdruck im Liegen und Stehen beidseits.
- 4) Neurologischer Befund: BSR, TSR, PSR, ASR, Babinski, Fußklonus, Glabella-Reflex und Orbis-cris-perioral-Reflex.
- 5) Frühdyskinesien: im Bereich von Zunge/Schlund, Hals, Rumpf und Extremitäten.

Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann durch die Werte 0 bis 3 ausgedrückt werden, wobei 0 "nicht vorhanden" und 3 "sehr stark vorhanden" bedeuten soll. Die Werte werden pro Untersuchungstag innerhalb jedes Symptomenkomplexes aufaddiert, und anhand der Summen kann der Verlauf dieser Beschwerdebilder dargestellt werden.

Weiterhin beinhaltet der Testbogen die Webster Rating Scale und die Simpson Rating Scale. Wie bei den oben genannten Befundkomplexen bildet man auch hier die Summen über die jeweiligen Items und beurteilt dann wieder die Symptomatik im Verlauf der Studie.

Die Webster Rating Scale enthält zehn Punkte, auf die man bei der Untersuchung achten soll. Diese sind: Bradykinese der Hände, Rigidity, Haltung, Mitschwingen der Arme, Gang, Tremor, Facies, Seborrhoe, Sprache, Selbständigkeit.

Die Simpson Rating Scale beinhaltet ebenfalls zehn Items: Gang, Tremor, Armfall, Rigor Schulter, Rigor Ellenbogen, Rigor Handgelenk, Speichelfluß, Glabella-Reflex (54), Beinpendeln und Kopffall.

Zusätzlich wurden dann noch die vier extrapyramidal-motorischen Symptome Rigor, Tremor, Akinese und Akathisie gesondert zusammengestellt. Aus allen vorher erhobenen Befunden wurden die passenden Items herausgegriffen und deren Wert addiert.

3.1.4 Ergebnisse

3.1.4.1 Kasuistik

Patient 1

Die 43jährige Patientin litt seit 1978 an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie ICD (9) 295.3. Zur Zeit der Studie war sie zum 3. Mal in stationärer Behandlung.

Ihr Zustand war vor allem charakterisiert durch akustische und coenästetische Halluzinationen. Weiterhin durch systematisierten Wahn, Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen, Ich-Störungen als Gedankenbeeinflussung und -entzug und durch psychomotorische Unruhe.

Vor der Studie mit Zetidoline wurde sie 2 Tage mit Haloperidol und Perazin behandelt. Das Präparat Zetidoline erhielt sie 9 Tage lang, in täglichen Dosierungen von 60mg durch dreimalige Gabe.

Zum Verlauf: Am 3. Tag trat eine leichte Besserung der akustischen Halluzinationen ein. Ihr Zustand verschlechterte sich jedoch am 7. Behandlungstag deutlich. Sie halluzinierte stark. Am 9. Tag wurde die Studie abgebrochen, da keine Besserung der Psychopathologie eintrat.

Während der Behandlung erhielt sie zusätzlich an 2 Tagen Promethazin und an 6 Tagen Biperiden.

Die Behandlung wurde mit Haloperidol fortgesetzt. Bereits nach zwei Tagen trat unter dieser Therapie eine deutliche Besserung ein.

...

Patient 2

Ein 30jähriger Patient, der ebenfalls an einer par.-hall. Schizophrenie ICD(9) litt (seit 1977), war erstmalig in stationärer Behandlung.

Er wurde durch telepathische Beziehungen beeinträchtigt. Weiter litt er unter haptischen Halluzinationen, Angstzuständen, Verfolgungsideen und Schlaflosigkeit.

Er wurde 21 Tage lang mit Zetidoline behandelt, und zwar mit einer täglichen Dosierung von 60mg (3 x 20mg).

Zum Verlauf: Am 2. Tag legte sich seine Angstsymptomatik schon wesentlich. Jedoch am 10. Tag der Einnahme war noch keine Besserung der übrigen Psychopathologie zu verzeichnen. Am 13. Tag trat eine Akathisie auf. Am 15. und 16. Tag erhielt er wegen der extrapyramidalen Begleitwirkungen Biperiden. Schließlich wurde die Behandlung am 21. Tag abgebrochen, da sich die Beschwerden des Patienten nicht besserten.

Unter der darauffolgenden Perazintherapie konnte eine allmähliche Erleichterung erzielt werden.

Patient 3

Der 36jährige Patient befand sich zur Zeit der Studie bereits zum 5. Mal in stationärer Behandlung. Seit 1973 wurde er wegen einer schizo-affektiven Psychose ICD(9) 295.7 betreut.

Bei der Aufnahme bestanden als schwerste Symptome Stimmenhören, Wahnvorstellungen, Unruhezustände und Rückzugstendenzen. Die Zetidoline-Behandlung erfolgte lediglich 2 Tage in niedriger Dosierung (10mg/die).

Verlauf: Am 2. Tag verschlechterte sich die Psychomotorik deutlich gegenüber dem Vortag. Er war äußerst unruhig und gespannt. Es erfolgte eine Zusatzmedikation von Haloperidol und Promethazin. Die Studie wurde am Tag 2 wegen Verschlechterung abgebrochen. Unter Haloperidol kam es nach 5 Tagen zu einer Besserung des Beschwerdebildes.

...

Patient 4

Die 32jährige Patientin war seit 1978 an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie erkrankt. ICD 295.3. Bei ihrer 2. stationären Aufnahme war sie im Antriebs gesteigert und psychomotorisch unruhig. Es handelte sich um eine Exacerbation einer chronischen Schizophrenie, die durch Verfolgungswahn, Fremdbeeinflussung durch Stimmen und inkohärenten Gedankengang gekennzeichnet war.

Ober 2 Tage wurde in niedriger Dosierung behandelt.

Die Studie mußte leider abgebrochen werden, da die Patientin die Tabletteneinnahme verweigerte.

Patient 5

Seit 1962 ist die 42jährige Patientin an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie erkrankt. Zur Zeit der Studie war sie zum sechsten Mal in stationärer Behandlung. Bei der Aufnahme war sie im Antriebs erheblich gesteigert, psychomotorisch lebhaft und insgesamt sehr nervös. Hauptsächlich wurde sie durch akustische und optische Halluzinationen gestört. Sie hatte deutliche Eingebungserlebnisse. Daneben klagte sie über Schlaflosigkeit und quälenden Eifersuchtsschmerz. Sie wurde vor der Studie drei Tage lang mit Perazin vorbehandelt.

Drei Tage erhielt die Patientin das Präparat Zetidoline in folgender Dosierung: Tag 1 20mg, Tag 2 40mg, (2 x 20), Tag 3 60mg (3 x 20).

Am zweiten Tag war keine Änderung der Psychopathologie zu verzeichnen, am dritten Tag traten Dyskinesien an den Händen auf. Die Patientin war sehr dysphorisch und inkohärent. Sie lehnte die Behandlung am dritten Tag ab. Mit einer Flupentixol-decanoat Injektion wurde sie zunächst weiterbehandelt und am dritten Tag nach Abbruch der Studie dann auf eigenen Wunsch entlassen.

Patient 6

Der folgende Patient war 33 Jahre alt. Er zeigte seit einigen Wochen die Symptome einer paranoid-halluzinatorischen Schizo-

...

phrenie ICD 295.3. Dies war sein 2. stationärer Aufenthalt. Seit etwa einem halben Jahr fühlte er sich beobachtet. Er hörte eine imperative Stimme. Die Inhalte dieser Stimme waren vorwiegend sexueller Natur. Die Frauenstimme quälte ihn so sehr, daß er schon Selbstmordgedanken hatte. Weiterhin hatte er Beziehungs- und Verfolgungsideen. Es bestand Gedankenausbreitung. Der Patient litt unter Schlaflosigkeit. Er war ansonsten bewußtseinsklar und örtlich sowie zeitlich voll orientiert. Im Affekt war er irritiert und dysphorisch. Außerdem war er sehr gespannt und ärgerlich.

Die Zetidoline-Behandlung konnte 5 Tage durchgeführt werden. Er erhielt eine Dosierung von 60mg (3 x 20). Die Studie mußte wegen einer Exacerbation der Symptomatik abgebrochen werden. Der Patient war unvorbehandelt. Eine Zusatzbehandlung war nötig (siehe unten).

Während der Spezialuntersuchung konnte die Unruhe, Gespanntheit und Schlaflosigkeit mit Zetidoline nicht erfolgreich therapiert werden. Ein sedativer Effekt trat nicht ein. Der Patient war nach wie vor voll produktiv psychotisch, gequält und getrieben. Die Weiterbehandlung erfolgte mit Haloperidol. Unter dieser Therapie kam es rasch zur Remission des Beschwerdebildes.

Patient 7

Der 24jährige Patient war seit einem halben Jahr an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie ICD 295.3 erkrankt. Er wurde zum ersten Mal stationär behandelt. Bei der Aufnahme war er psychomotorisch sehr unruhig, inadäquat im Affekt, gespannt, mißtrauisch, sehr inkohärent und latent aggressiv. Bei dem Patienten herrschte ein oneiroides Bild vor. Er klagte über Beeinflussungserlebnisse und hatte Gedankenausbreitung. Im Denken war er zerfahren. Parakinesien waren zu beobachten. Sein Verhalten zeigte Parathymien und Manirismen.

Vor der Spezialuntersuchung wurde er zwei Tage mit Haloperidol behandelt. Am Vortag bekam er kein Haloperidol, jedoch Biperiden.

DL-Dosierung und Verlauf:

Tag 1 20mg, Tag 2 60mg (3 x 20), Tage 3 - 6 80mg (4 x 20), Tag 7 100mg (2 x 20 und 2 x 30), Tag 8 60mg (2 x 30).

Die Behandlung wurde nach acht Tagen abgebrochen, da keine Besserung eintrat. Seine Aggressivität und Gespanntheit hatten während der Therapie zugenommen. Die Weiterbehandlung erfolgte mit Haloperidol; darunter besserte sich die Symptomatik allmählich.

Patient 8

Mit der Diagnose Hebephrenie ICD 295.1 war der 21jährige Patient zum ersten Mal in stationärer Behandlung. Er war seit 5 Monaten erkrankt. Der junge Mann war bei der Aufnahme bewußtseinsklar und voll orientiert. Ein flach süßlicher Affekt stand im Vordergrund. Sein Verhalten war läppisch und distanzlos. Psychomotorisch war er sehr unruhig, besonders fielen Manirismen und Parakinesien auf. Im Gedankengang war er sehr zerfahren, er war unfähig zu abstrahieren. Sein inhaltliches Denken kreiste nur um seine fragliche Homosexualität. Er hatte in diesem Zusammenhang paranoide Befürchtungen. Weiterhin kam er leicht in Angst- und Erregungszustände.

Die Zetidoline-Behandlung konnte 18 Tage lang durchgeführt werden. Die Dosis wurde langsam auf 100mg gesteigert und auf drei Darreichungen verteilt.

Dosierung: Tag 1 10mg, bis Tag 6 60mg, weitere Steigerung bis 100mg bis einschließlich Tag 12. Tage 13 - 18 wieder 60mg/die.

Verlauf: Der Patient war anfangs sehr inkohärent (bis Tag 3). Dann war er sehr schlapp und müde. Am Tag 12 trat ein Parkinsonoid auf. Im weiteren war er sehr niedergeschlagen, zurückgezogen und müde. Das Parkinsonoid verschlechterte sich ständig. Am 14. Tag mußte die Dosis reduziert werden. Auf eine Zusatzmedikation wurde verzichtet. Am 18. Tag wurde wegen des massiven Parkinsonoids die Zetidoline-Behandlung abgebrochen. Auf Fluspirilene trat dann langsam eine Besserung ein.

...

Patient 9

Zum ersten Mal war der 23jährige Patient in stationärer Behandlung. Er war seit 1980 an einer Hebephrenie ICD 295.1 erkrankt.

Der Patient war vor Beginn der Studie sehr inkohärent, sein Verhalten war läppisch, distanzlos und im allgemeinen autistisch. Die Gedankengänge waren sehr aufgelockert. Hauptsächlich litt der Patient unter Verfolgungs-, Beeinträchtigungs- und Beeinflussungswahn.

Die Zetidoline-Behandlung begann schleichend und es wurde dann hoch dosiert (bis Tag 18 150mg).

Zum Verlauf: Am 6. Tag war noch keine Änderung zu verzeichnen. Am Tag 9 trat eine Blutdrucksteigerung bis auf Werte von 170/130 mm Hg auf; die Symptomatik war unverändert. Am 13. Tag bekam er einen leichten Extremitätenrigor. Daraus entstanden Angstgefühle, innere Unruhe und Schweißausbrüche. Am 16. Tag war der Patient allgemein etwas besser. Diese Besserung hielt aber nicht lange an. Am 18. Tag wurde Zetidoline wegen dem ungenügenden therapeutischen Effekt abgesetzt. Während der ganzen Behandlung war Perazin nötig. Eine Besserung trat anschließend auf IMAP ein.

Patient 10

14 Tage vor der stationären Behandlung bot der 44jährige Patient das Bild einer schizoaffectiven Psychose ICD 295.7. Es war die Erstmanifestation dieser Erkrankung; sie trat plötzlich, ohne besonderen Anlaß auf.

Der Patient war psychomotorisch sehr unruhig, im Antrieb gesteigert und im Affekt dysphorisch und gereizt.

Er hatte akustische und haptische Halluzinationen, Gedankeneinigung und Fremdbeeinflussungsideen.

Vor der Zetidoline-Therapie wurde er vier Tage lang mit einem Neuroleptikum behandelt.

Zetidoline bekam er 7 Tage lang in der Dosierung 60mg/die. Es erfolgte keine einschleichende Dosiserhöhung, sondern man gab ab diesem Patienten eine Anfangsdosis von 60 mg.

Verlauf: Bis zu Tag 3 war der Verlauf ruhig, die Wahnsymptomatik war gebessert. Der Patient drängte zur Entlassung und war daraufhin bis zum Tag 7 sehr gespannt und inkohärent. Es folgte der Abbruch wegen Exacerbation der Psychose. Durch die Weiterbehandlung mit Haloperidol und Laevomepromazin konnte eine rasche Besserung der Psychopathologie erzielt werden.

Patient 11

Der 27jährige Patient war mit der Diagnose Hebephrenie ICD 295.1 (seit zwei Jahren bestehend) zum ersten Mal in stationärer Behandlung.

Es handelte sich um die Exacerbation eines chronischen Krankheitsverlaufs (hebephrenes Syndrom) während einer Psychotherapie. Die Symptomatik setzte sich aus Stimmenhören, Fremdbeeinflussungserlebnissen, Wahnideen, Körperfühlstörungen, Antriebssteigerung und Denkzerfahrenheit zusammen.

Die Zetidoline-Behandlung bekam er 28 Tage lang ohne Vor- und Zusatzbehandlung in hoher Dosierung (100mg ab Tag 4, 120mg von Tag 21 bis Tag 28 durch 5 Gaben).

Verlauf: Bis zu Tag 5 halluzinierte der Patient unverändert. Ab Tag 11 trat eine leichte Besserung im affektiven Bereich ein, auch war er nicht mehr so gequält wie zu Anfang der Behandlung. Am Tag 28 war insgesamt zu vermerken, daß sich das Beschwerdebild nicht wesentlich gebessert hat.

Vier Wochen nach der Zetidoline-Behandlung wurde der Patient mit Fluspirilene (3 ml/Woche) entlassen.

Patient 12

Mit einer schizoaffektiven Psychose ICD 295.7 war der 27jährige Patient erstmalig in stationärer Behandlung. Sein Krankheitsbild, das seit einem viertel Jahr bestand, war vor allem durch Größenideen, Sendungsphänomene, Visionen, Pseudohalluzinationen und Derealisationsphänomene gekennzeichnet. Psychomotorisch war er nicht auffällig; seine Konzentrationsfähigkeit und sein Denken waren unbeeinträchtigt.

Ein weiteres Problem des Patienten war seine Schlaflosigkeit. Zetidoline erhielt der Patient 28 Tage lang in wechselnder Dosierung zwischen 40 und 100mg/die.

Verlauf:

Am Tag 6 trat ein Parkinsonoid auf, ab Tag 7 eine deutliche Akathisie. Am Tag 10 wurde eine Dosisreduktion von 100mg auf 80mg und dann 50mg/die vorgenommen. Am Tag 20 war der Patient ausgeglichen und deutlich gebessert. Die Symptomatik hatte sich bis zum Tag 28 weitgehend zurückgebildet. Weiterbehandelt wurde der Patient mit Fluspirilene 3ml/Woche und wurde damit entlassen.

Patient 13

Seit zwei Jahren war der 22jährige Patient an einer Hebephrenie ICD 295.1 erkrankt. Er wurde zum zweiten Mal stationär aufgenommen; dieses Mal nach einem Suicidversuch durch Tabletten. Seine Stimmungslage war depressiv, sein Verhalten läppisch, seine Konzentrationsfähigkeit eingeschränkt und insgesamt war er antriebslos.

14 Tage lang wurde er mit Zetidoline hochdosiert (bis 100mg/die) behandelt. Der Abbruch war am Tag 14 wegen eines Parkinsonoids notwendig.

Während der ganzen Behandlung kam es zu keiner nennenswerten Änderung der Symptomatik. Die Weiterbehandlung mit Perazin brachte erst nach drei Wochen eine leichte Besserung.

Patient 14

Ebenfalls mit einer Hebephrenie wurde der 18Jährige zum ersten Mal stationär behandelt. Sein Krankheitsverlauf erstreckte sich bereits über drei Jahre.

Bei der Aufnahme imponierten Derealisations- und Depersonalisationserlebnisse, ein flacher Affekt, läppisches Verhalten, ein erschwertes Auffassungsvermögen und ein aufgelockerter bis zerfahrener Gedankengang.

Er bekam Zetidoline 28 Tage lang in hoher Dosierung (bis zu 140mg/die). Der Patient war neuroleptisch vorbehandelt und erhielt während der

Zetidoline-Medikation zusätzlich Biperiden.

Verlauf: Bis zu Tag 7 war die Psychopathologie gebessert. Ab Tag 9 traten Frühdyskinesien auf (Palmomentalreflex) und ab Tag 11 ein Parkinsonoid, das sich durch Biperiden nur schlecht behandeln ließ. Eine Dosisreduktion erfolgte am Tag 17. Am Tag 22 war das Parkinsonoid stark ausgeprägt. Der Patient war bis zum Ende der Behandlung sehr gespannt, unruhig und litt noch unter Denkstörungen.

Die Weiterbehandlung mit Placebo ergab keine Besserung. Erst Fluspirilene führt langsam zu einer Erleichterung.

Patient 15

Der letzte Patient der Studie war 41 Jahre alt und hatte seit 16 Jahren - in großen Abständen - Schübe eines katatonen Syndroms ICD 295.2.

Bei dieser 15. stationären Aufnahme handelte es sich um eine Exacerbation seiner Erkrankung, wahrscheinlich durch eine Änderung seines sozialen Umfeldes bedingt.

Seine Stimmungslage war depressiv und ängstlich, sein Affekt war flach. Die Konzentrations- und Merkfähigkeit war eingeschränkt. Er litt unter einer starken Antriebsminderung.

Psychomotorisch war der Patient gehemmt.

Zetidoline erhielt er 7 Tage lang in hoher Dosierung (bis 160mg).

Es konnte durch Zetidoline keine Besserung erzielt werden, im Gegenteil, am Tag 7 mußte wegen Verschlechterung abgebrochen werden.

3.1.4.2 Abbruchgründe

Von den 15 Patienten konnten lediglich drei die Medikation im Rahmen der Studie zu Ende führen (Pat. 11, 12, 14). Gemäß der Konzeption der Untersuchung konnte bei mangelndem Erfolg und bei Verschlechterung der vorliegenden Symptomatik die Zetidoline-Behandlung abgebrochen werden. Bei vier Patienten, die vorzeitig beendet hatten, konnte keine Besserung erzielt werden (Pat. 1 Abbruch nach 10 Tagen, Pat. 2 nach 21 Tagen, Pat.

3 bereits nach zwei Tagen und Patient 9 nach 18 Tagen). Bei vier Patienten mußte eine Verschlechterung verzeichnet werden (dies bei Patient 6 und 7, Abbruch nach Tag 8 und bei Pat. 10 und 15, Abbruch nach Tag 7). Zwei Patienten mußten wegen Auftretens eines Parkinsonoids aus der Studie genommen werden (Pat. 8 nach Tag 18 und Pat. 13 am Tag 14). Zwei Patienten verweigerten die Medikation bereits nach dem dritten Behandlungstag (Pat. 4 und 5). Es befanden sich am Tag 10 also noch acht Patienten in der Studie.

Pat.	Abbruch Tag	Abbruchgrund
1	10	keine Besserung
2	21	keine Besserung
3	2	keine Besserung
4	3	Medikamentenverweigerung
5	3	Medikamentenverweigerung
6	6	Verschlechterung
7	8	Verschlechterung
8	18	massives Parkinsonoid
9	18	keine Besserung
10	7	Verschlechterung
13	14	Parkinsonoid
15	7	Verschlechterung

Tabelle 3.3 Abbruchgründe der Zetidoline-Therapie

3.1.4.3 Medikation

Zusatzmedikation

Als Zusatzmedikation war lediglich Promethazin bei Bedarf vorgesehen.

Insgesamt wurden fünf Patienten den Vorschriften der Studie gerecht, von diesen schieden aber zwei Patienten bereits nach drei Tagen aus (Pat. 4 und 5). Ein Patient kam 18 Tage lang ohne jegliche Zusatzmedikation aus (Pat. 8). Pat. 11 schloß so die Studie ab. Und Pat. 15 erhielt neben Zetidoline noch Promethazin.

Bei zehn Patienten mußte zu Gunsten des Fortgangs der Studie noch andere Pharmaka verabreicht werden.

- Biperiden erhielten fünf Patienten (Pat. 1, 2, 9, 12, 14)
- Haloperidol benötigten drei Patienten, wobei die Haloperidolgabe immer am Abbruchtag erfolgte und damit die Weiterbehandlung einleitete (Pat. 3, 7, 10)
- Chloralhydrat erhielten fünf Patienten (Pat. 3, 6, 9, 13, 14)
- Dalmadorm^R zwei Patienten (2 und 6)
- Novalgin^R zwei Patienten (6 und 7)
- Propranolol ein Patient bei vorher schon bestehender Hypertonie (Pat. 13)

Genauere Information über Dauer, Zeitpunkt und Dosis der jeweiligen Medikation siehe Tabelle.

Pat	Präparat	Dosis	Modus	Wieviele Tage	Welche Tage	Dauer in Tagen
1	Promethazin " Biperiden " "	50mg 100mg 5mg 4mg	p. os p. os i. m. p. os	2 1 1 4	Tg 1 und 3 Tg 10 Tg 5 Tg 6,7,8,9	10
2	Promethazin Biperiden " Dalmadorm ^R	50gtt 5mg 4mg	p. os i. m. p. os p. os	14 1) 2) 8	Tg 1 bis 14 Tg 14 Tg 20,21 Tg 14-21	21
3	Promethazin Haloperidol Chloralhydrat	100gtt 150gtt 1Amp 1,5g	p. os p. os i. v. p. os	2 1 1 1	Tg 1,2 Tg 2 Tg 2 Tg 1	2
4	-	-	-	-	-	3
5	-	-	-	-	-	3
6	Novalgin ^R Promethazin Chloralhydrat Dalmadorm ^R	60gtt 25mg 1,5g 1 Tab	p. os p. os p. os p. os	5 1 4 1	Tg 1-5 Tg 5 Tg 1-4 Tg 5	5
7	Haloperidol Promethazin " "	50gtt 200mg 100mg	p. os p. os p. os	1 1 1	Tg 8 Tg 7 Tg 8	8
8	-	-	-	-	-	18
9	Promethazin " Biperiden Chloralhydrat	25mg 100mg 5mg 0,5g	p. os p. os i. m. p. os	2 6 1 1	Tg 9,10 Tg 13-18 Tg 13 Tg 13	18
10	Haloperidol	60gtt	p. os	1	Tg 7	7
11	-	-	-	-	-	28
12	Promethazin " Biperiden	50gtt 10gtt 5mg	p. os p. os i. m.	8 2 7	Tg 1-8 Tg 11,12 Tg 5-9,12	28
13	Chloralhydrat Propranolol	2g 30mg	P. os p. os	9 4	Tg 1,2,8-14 Tg 4,12,13,14	14
14	Bireriden Chloralhydrat	5mg 2mg	i. m. p. os	9 17	Tg 11,14,16,17, 28 21-26 Tg 12-28	
15	Promethazin	100gtt	p. os	7	Tg 0-6	7

Tabelle 3.4 Zusatzmedikation während der Zetidoline-Therapie

Dosierung

Die Dosierung von Zetidine war bei den 15 Patienten nicht einheitlich. Acht Patienten wurden mit der Höchstdosis 60mg behandelt, drei Patienten erhielten bis zu 100mg/die und vier Patienten sogar bis zu 160mg/die.

Auch wollte man untersuchen, ob eine Anfangsdosis, die höher als 10mg war, nicht wirksamer sei.

Acht Patienten erhielten initial 20mg und mehr (bis 60mg).

Die Patienten erhielten das Medikament vorwiegend drei Mal täglich, morgens, mittags und abends. Bei höherer Dosierung erfolgten bis zu fünf Gaben.

bis 60mg/die	bis 100mg/die	bis 160mg/die
Pat. 1 beginnend mit 10mg	Pat. 8 beginnend mit 10mg	Pat. 9 beginnend mit 10mg
Pat. 2 "	Pat.12 mit 20mg	Pat.11 mit 20mg
Pat. 3 "	Pat.13 mit 30mg	Pat.14 mit 30mg
Pat. 4 "		Pat.15 mit 40mg
Pat. 5 mit 20mg		
Pat. 6 "		
Pat. 7 "		
Pat.10 mit 60mg		

Tabelle 3.5.: Dosierung von Zetidine

3.1.4.4 Auswertung der Skalen GAS, BPRS, CGI

GAS Auswertung

Nr.	Tg 0	Tg 2	Tg 4	Tg 6	Tg 10	Tg 15	Tg 20	Tg 28
1	25	65	55	60	25↓	-	-	-
2	25	31	45	45	55	51	55↓	-
3	21↓	-	-	-	-	-	-	-
4	21	22↓	-	-	-	-	-	-
5	26↓	-	-	-	-	-	-	-
6	38	38	28↓	-	-	-	-	-
7	15	21	25	22↓	-	-	-	-
8	38	35	32	32	34	28↓	-	-
9	24	32	32	32	32	34↓	-	-
10	25	59	78	63↓	-	-	-	-
11	28	29	30	30	30	50	55	55
12	35	32	38	45	55	55	56	65
13	30	30	30	30	30↓	-	-	-
14	35	35	35	41	39	45	45	42
15	40	31	25	25↓	-	-	-	-

Tabelle 3.6: G A S Global Assessment Scale

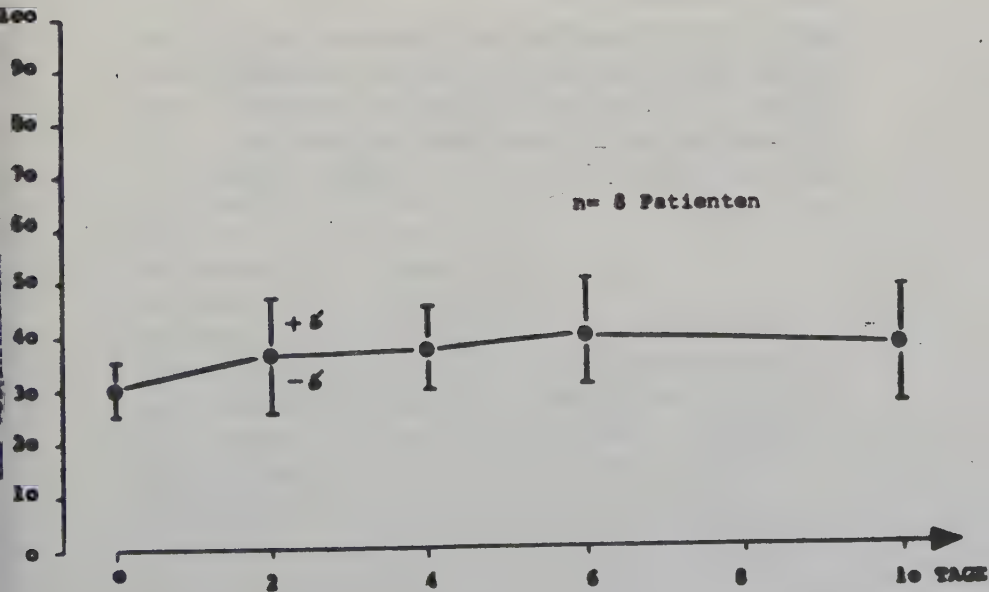


Abb. 3.1: GAS Auswertung der Patienten bis Tag 10

Verglichen wird der GAS-Wert vom Abbruchtag bzw. Schlußtag mit dem Wert von Tag 0 (Tag vor Beginn der Studie). Es konnten nur acht Patienten in die Auswertung eingehen, da nur solche betrachtet wurden, die mindestens zehn Tage die Zetidine-Behandlung erhielten.

Die Änderung des Gesamteindrucks der Patienten wird einmal in einer Punktdifferenz angegeben und in Klammern wird der Prozentwert - bezogen auf den Ausgangswert - hinzugefügt.

Nach diesem Rating konnte bei fünf Patienten eine Besserung festgestellt werden; dies bei

Patient 2 um 30 Punkte (120 %)

Patient 9 um 10 Punkte (41,6 %)

Patient 11 um 27 Punkte (96,0 %)

Patient 12 um 30 Punkte (85,7 %) und

Patient 14 um 7 Punkte (17,5 %).

Eine Verschlechterung trat bei einem Patienten ein, bei

Patient 8 um 10 Punkte (26,3 %)

Der Gesamteindruck änderte sich bei zwei Patienten nicht (Patient 1 und 13). Bei Patient 1 kam es anfänglich auch zu einer bedeutenden Besserung, die aber bis zum Tag 10 wieder zurückgegangen ist.

Vergleicht man die Summen von den GAS-Werten dieser acht Patienten am Tag 0 und Tag 10, so ergibt sich nach dem t-Test (38, S. 140), daß die Unterschiede der verbundenen Stichproben, auf dem 5 % Niveau, nicht signifikant sind, (Testgröße $t_{7;0,05} = 2,36$, errechnete Prüfgröße $t = 1,82$, also $t < 2,36$).

B P R S Auswertung

Nr.	Tg 0	Tg 2	Tg 4	Tg 6	Tg 10	Tg 15	Tg 20	Tg 28
11	54	25	45	40	55	-	-	-
2	54	46	35	37	43	36	44	-
3	66	-	-	-	-	-	-	-
4	87	72	-	-	-	-	-	-
5	60	-	-	-	-	-	-	-
6	37	37	45	-	-	-	-	-
7	63	62	67	73	-	-	-	-
8	47	48	48	54	54	56	-	-
9	56	59	55	57	61	54	-	-
10	66	36	41	47	-	-	-	-
11	70	74	78	73	70	54	49	41
12	59	44	41	35	30	27	30	27
13	70	67	67	63	64	-	-	-
14	61	63	65	67	60	59	50	52
15	74	74	75	89	-	-	-	-

Tabelle 3.7 B P R S Brief Psychiatric Rating Scale

Betrachtet man zunächst den Gesamtrohwert von den acht Patienten, die sich mindestens zehn Tage in der Studie befanden, so kann man einen Vergleich zwischen dem Tag 0 (Tag vor Beginn der Studie) und dem Abbruchtag bzw. Abschlußtag anstellen. Eine Besserung der psychischen Gestörtheit trat bei fünf Patienten ein:

bei Patient 2 um 10 Punkte $\hat{=}$ 18 %

bei Patient 11 um 29 Punkte $\hat{=}$ 41,4 %

bei Patient 12 um 28 Punkte $\hat{=}$ 47,5 %

bei Patient 13 um 6 Punkte $\hat{=}$ 8,5 % und

bei Patient 14 um 9 Punkte $\hat{=}$ 14,7 %

Bei einem Patienten verschlechterte sich die Psychopathologie:

bei Patient 8 um 9 Punkte $\hat{=}$ 19,1 %. Die Symptomatik blieb bei

zwei Patienten nahezu unverändert: bei Patient 1 Verschlechterung um einen Punkt $\hat{=}$ 1,8 % und bei Patient 9 Besserung um

zwei Punkte $\hat{=}$ 3,5 %

...

Verfolgt man jetzt nicht die Entwicklung im Einzelfall, sondern das Ergebnis dieser acht Patienten zusammen und vergleicht den Rohwert vom Tag 0 mit dem vom Tag 10, so ergibt sich eine Besserung um vier Skaleneinheiten (vom Mittelwert 59 ± 8 am Tag 0 zum Mittelwert $55 \pm 12,7$ am Tag 10).

Das bedeutet, daß die Unterschiede zwischen den verbundenen Stichproben nach dem t-Test (75) auf dem 5 %-Niveau nicht signifikant sind (Testgröße $t_{7;0,05} = 2,36$, errechnete Prüfgröße $t = 1,06$, also $t < 2,36$).

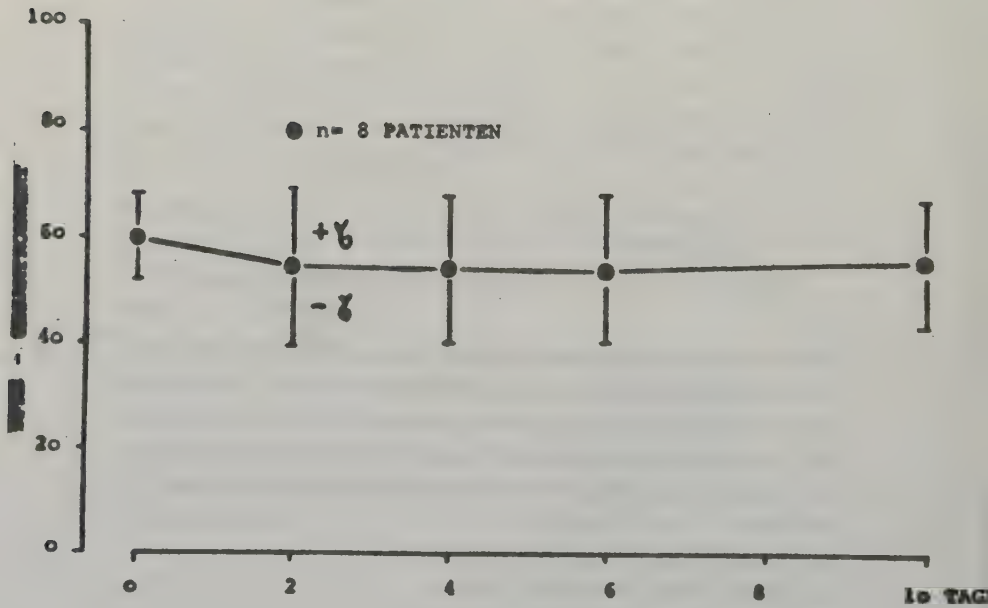


Abb. 3.2: BPRS-Auswertung der Patienten bis Tag 10

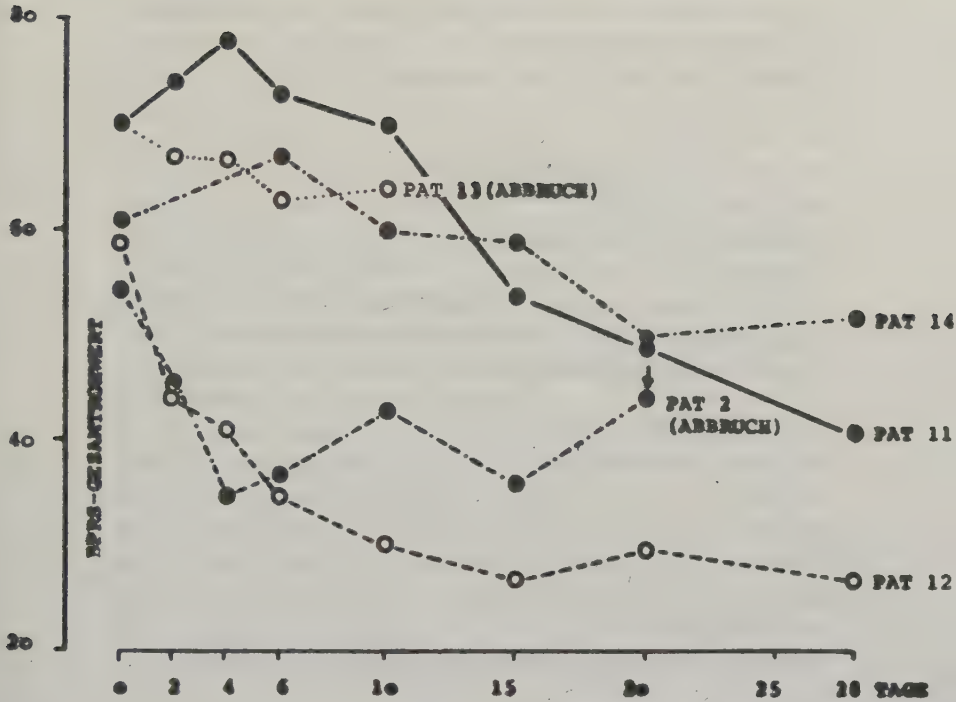


Abb. 3.3: BPRS Verlaufskurven von 5 Patienten

Faktorenanalytische B P R S Auswertung

Nun kann man sich die 5 Symptomkomplexe gesondert ansehen. Die Entwicklung wird vom Tag 0 bis zum Tag 28 bzw. Abbruchtag untersucht, und zwar bei den acht Patienten, die bis zum Tag 10 oder länger in der Studie befindlich waren.

a) A N D P Angst-Depression

Bei diesem Komplex ließ sich eine Besserung bei drei Patienten erkennen, bei

Patient 2 um 5 Punkte (35,7 %, Patient 12 um 2 Punkte (15,3 %) und Patient 14 um 2 Punkte (12,5 %).

Verschlechtert hatten sich ebenfalls drei Patienten,

Patient 1 um 2 Punkte (20 %), Patient 8 um 3 Punkte (60 %) und Patient 9 um 3 Punkte (42,8 %).
Unverändert blieben hier zwei Patienten (11 und 13).

b) A N E R Anergie

Gebessert hatte sich in diesem Merkmal nur ein Patient, Patient 11 um 4 Punkte (28,5 %).

Verschlechtert hatten sich zwei Patienten, und zwar Patient 8 um 8 Punkte (61,5 %) und Patient 14 um 8 Punkte (80 %). Bei fünf Patienten änderte sich die Symptomatik bezüglich der Anergieitems nicht (Differenzen von einem Punkt werden in die Kategorie "unverändert" mit einbezogen), Patient 1, 2, 9, 12 und 13.

c) T H O T Denkstörung

Bei diesem Symptomkomplex kam es bei 4 Patienten zu einer Besserung, bei

Patient 2 um 4 Punkte (30,7 %), Patient 11 um 7 Punkte (38,8 %), Patient 12 um 23 Punkte (85 %) und Patient 14 um 9 Punkte (45 %).
Zu einer Verschlechterung kam es bei einem Patienten, Patient 8 um 6 Punkte (54,5 %).

Drei Patienten blieben unverändert, Patient 1, 9 und 13.

d) A C T V Aktivierung

Bei fünf Patienten konnte in dieser Symptomatik eine Besserung erzielt werden, und zwar bei

Patient 8 um 7 Punkte (70 %), Patient 9 um 5 Punkte (62,2 %), Patient 11 um 9 Punkte (62,2 %), Patient 12 um 6 Punkte (66,6 % und Patient 14 um 6 Punkte (50 %).

Der Patient 1 verschlechterte sich um 3 Punkte (50 %).

Zwei Patienten (9 und 13) blieben unverändert.

e) H O S T Feindseligkeit, Mißtrauen

Nur zwei Patienten besserten sich in dieser Symptomatik,

Patient 11 um 9 Punkte (56,2 %) und Patient 13 um 4 Punkte (30,7 %)!

Bei den restlichen sechs Patienten nahm das Medikament hier keinen Einfluß.

Betrachtet man die Tendenz aller acht Patienten gemeinsam und vergleicht Tag 0 mit Tag 10, so ergibt sich folgendes Bild: eine

Besserung bei A N D P um 0,8 Punkte (7,1 % vom Ausgangswert)

Besserung bei T H O T um 2,5 Punkte (15,7 %)

Besserung bei A C T V um 1,7 Punkte (17,8 % und

Besserung bei H O S T um 0,3 Punkte (3,3 %),

Verschlechterung bei A N E R um 1,2 Punkte (9,7 %).

Bei der statistischen Auswertung ergab sich bei keinem der fünf Symptomkomplexe ein signifizierter Unterschied zwischen den verbundenen Stichproben. Dies ergibt der t-Test auf dem 5 %-Niveau bei zweiseitiger Betrachtung.

Die Prüfgröße t müßte bei einem signifikanten Unterschied größer als die Testgröße $t_{7;0,05} = 2,36$ sein.

Bei allen Faktoren ist sie jedoch kleiner

Bei A N D P $t = 0,55$

bei A N E R $t = 0,75$

bei T H O T $t = 1,12$

bei A C T V $t = 1,94$ und

bei H O S T $t = 0,19$

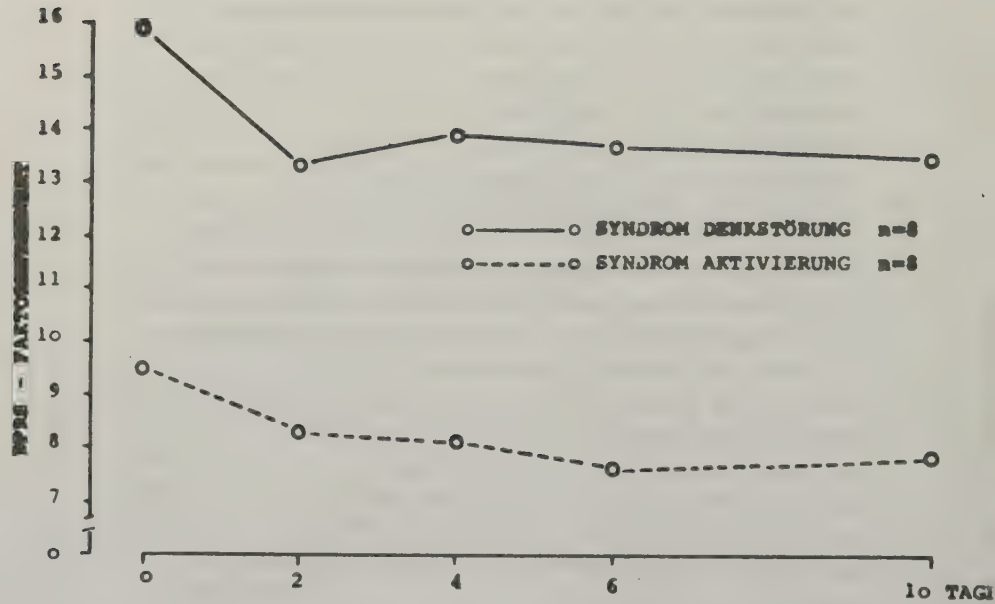


Abb 3.4: Faktorenanalyse B P R S; gebesserte Syndrome

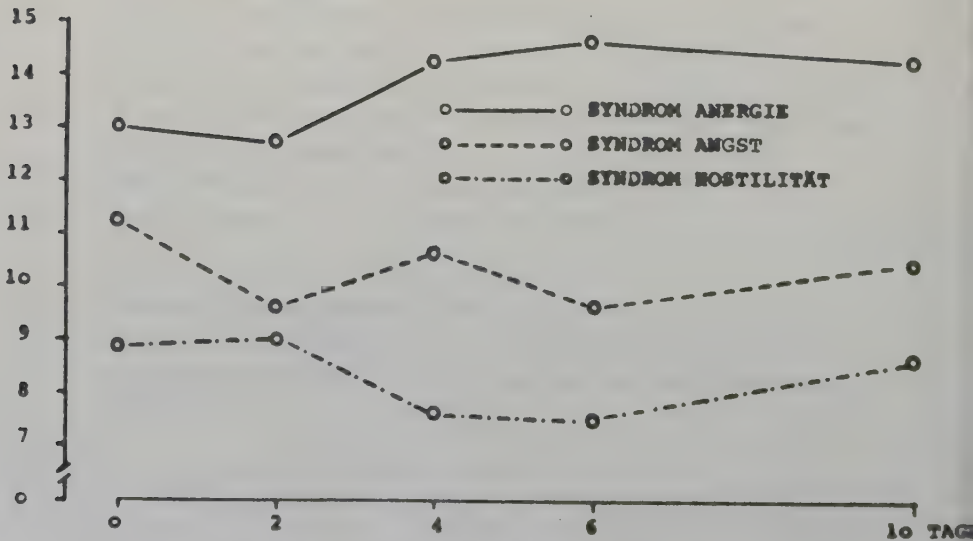


Abb 3.5: Faktorenanalyse B P R S gering gebesserte oder

C G I Auswertung

Nr.	Tg 2	Tg 4	Tg 6	Tg 10	Tg 15	Tg 20	Tg 28
1	3	1	1	0,5	-	-	-
2	1	0,5	1	1	0,5	1	-
6	1	0,5	-	-	-	-	-
7	2	2	0,5	-	-	-	-
8	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	-	-
9	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	-	-
10	1,5	2	1	-	-	-	-
11	1	1	1	2	3	3	3
12	1	1	1	1	1	1,5	2
13	1	1	1	0,33	-	-	-
14	3	1	1	0,5	-	-	-
15	1	1	1	-	-	-	-

Tabelle 3.8: Clinical Global Impression

Therapeu- tischer Effekt	Nebenwirkungen			
	Keine	Beeinträchtigen den Patienten nicht wesentlich	Beeinträchtigen den Patienten wesentlich	Oberwiegen den therapeutischen Effekt
Sehr gut	4.00	2.00	1.33	1.00
Mäßig	3.00	1.50	1.00	0.75
Gering	2.00	1.00	0.67	0.50
Unverän- dert oder schlechter	1.00	0.50	0.33	0.25

Tabelle 3.9: Wirksamkeits-Index

Der Index stieg nur bei zwei Patienten an (Pat. 11 und 12). Das beste Ergebnis war am Ende der Studie bei Pat. 11 der Index 3, d.h. mäßiger therapeutischer Effekt, ohne Nebenwirkungen.

3.1.4.5 Extrapyramidale Symptomatik

In diese Betrachtung gingen zehn Patienten ein (1, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Die Einzelsymptomatik soll hier nicht abgehandelt werden. Es sollen lediglich Veränderungen in Symptomgruppen unter Zetidoline-Behandlung beschrieben werden. Eine genaue Zusammenstellung der Untersuchungskriterien ist in dem Kapitel "Methoden" aufgeführt.

1) Vegetativer Befund

Bei sechs Patienten bestanden vor Beginn der Zetidoline-Therapie bereits vegetative Symptome (1, 2, 8, 12, 13, 14), die bei vier Patienten während der Studie jedoch zurückgingen.

Pat. 1: Tag 0: 4 Punkte Tag 7: 2 Punkte

Pat. 2: Tag 0: 2 Punkte Tag 20: 0 Punkte

Pat. 12: Tag 0: 4 Punkte Tag 28: 2 Punkte und

Pat. 13: Tag 0: 7 Punkte Tag 14: 2 Punkte

Bei zwei Patienten nahm die Symptomatik zu.

Pat. 8: Tag 0: 2 Punkte Tag 14: 4 Punkte

Pat. 14: Tag 0: 3 Punkte Tag 28: 5 Punkte

Bei Patient 9 traten am Tag 17 erstmals vegetative Beschwerden auf (7 Punkte am Tag 17).

2) Gastrointestinaler Befund

Beschwerden im Gastrointestinaltrakt traten bei vier Patienten auf. Drei davon äußerten bereits vor Beginn der Studie derartige Klagen. Bei diesen dreien besserte sich das Beschwerdebild unter der Zetidoline-Behandlung.

Pat. 1: Tag 0: 2 Punkte Tag 7: 0 Punkte

Pat. 7: Tag 0: 2 Punkte Tag 7: 0 Punkte

Pat. 13: Tag 0: 6 Punkte Tag 14: 1 Punkt

Bei einem Patienten traten leichte gastrointestinale Beschwerden während der Therapie auf.

Pat. 8: Tag 0: 0 Punkte Tag 14: 2 Punkte

3) Kardiovaskulärer Befund

Kardiovaskuläre Symptome boten die Patienten nicht. Lediglich Patient 13 mußte eine zusätzliche Hypertoniebehandlung erhalten.

Sein Hypertonus bestand aber schon vor Beginn der Studie und änderte sich während der Therapie mit Zetidoline nicht.

4) Neurologischer Befund

Primitivreflexe (44) konnten bei fünf Patienten beobachtet werden. Bei vieren waren diese Reflexe auch schon vor der Studie vorhanden. Bei Patient 8 war der Orbic-cris-perioral-Reflex von Anfang bis Abbruchtag (14) positiv. Der gleiche Befund war bei Patient 9 zu erheben. Der Glabella- und Palmomental-Reflex war bei Patient 12 am Anfang sehr stark vorhanden, schwächte sich dann unter Zetidoline-Behandlung deutlich ab.

Bei Patient 14 ergibt sich ein konträres Bild; der Glabella-Reflex war anfangs mäßig, der Palmomentalreflex überhaupt nicht vorhanden. Am Tag 6 trat der Palmomental-Reflex auf. Beide Reflexe verstärkten sich unter der Therapie und blieben bis Tag 28 bestehen. Der Patient 13 zeigte bis Tag 14 keine Primitivreflexe. Am Tag 14 (Abbruchtag) traten sowohl der Glabella-Reflex als auch der Orbic-cris-perioral-Reflex und der Palmomentalreflex auf.

5) Frühdyskinesien

Am 10. Tag trat bei Patient 12 eine Frühdyskinesie auf, die aber am Tag 20 nicht mehr zu beobachten war. Hier ist die Biperidenzusatzmedikation zu beachten!

3.1.4.6 Symptome des Parkinsonsyndroms

a) Tremor

Ein Tremor entwickelte sich unter Zetidoline-Therapie bei drei Patienten (2, 8, 14). Bei weiteren zwei Patienten bestand der Tremor schon zu Beginn der Studie (Pat. 1 und 12).

Bei Patient 2 trat er lediglich am Tag 2 auf und ging ohne zusätzliche Medikation rasch wieder zurück.

Bei Patient 8 trat er ganz zum Schluß der Therapie auf (Tag 14), während Akinese und Rigor schon seit Tag 10 vorhanden waren (siehe unten). Auch bei Patient 14 begann der Tremor erst 10

Tage nach Beginn der Rigor- und Akinesesyndromatik (Tag 20). Bei Patient 1 bestand ein Tremor schon lange vor Therapiebeginn und blieb nach anfänglicher, kurzdauernder Verstärkung letztlich unbeeinflusst (Tag 2 - 4 6 Punkte, sonst 2 und 3 Punkte).

Der Patient 12 zeigte bis Tag 10 einen Tremor, der dann aber zurückging, was auf eine Biperidenbehandlung zurückzuführen ist.

b) Akinese

Eine Akinese trat bei sechs Patienten auf. Bei diesem Symptom (wie auch oben und bei den folgenden Symptomen) muß bei Betrachtung des Verlaufs die Zusatzmedikation berücksichtigt werden (siehe da).

Patient 1: Die Akinese trat von Tag 2 bis Tag 4 auf (4 Punkte). Am Tag 7 konnte dieser Befund nicht mehr erhoben werden. Von Tag 5 bis 9 wurde Biperiden gegeben.

Patient 2: Eine leichte Akinese (1 Punkt) trat bei diesem Patienten am Tag 10 bis 21 auf. Es wurde Biperiden verabreicht.

Patient 8: Ab Tag 10 zeigte sich eine Akinese (4 Punkte), die sich bis zum Tag 14 deutlich verschlechterte (11 Punkte). Eine Zusatzmedikation erfolgte nicht.

Patient 12: Er zeigte ab Tag 10 eine Akinese (6 Punkte), die unter Biperidentherapie sofort wieder abgeklungen ist.

Patient 13: Am 14. Tag trat eine Akinese auf. Der weitere Verlauf unter Zetidoline-Behandlung konnte wegen des Abbruchs am Tag 14 nicht weiter verfolgt werden.

Patient 14: Ab Tag 10 konnte eine Akinese beobachtet werden (6 Punkte). Sie mußte mit Biperiden behandelt werden.

c) Rigor

Bei den oben genannten sechs Patienten trat auch jeweils ein Rigor auf. Die Intensität und der Verlauf ging immer parallel mit der Syndromatik der Akinese, nur daß der Rigor in zwei Fällen früher auftrat wie die Akinese. Bei Patient 2 bestand der Rigor bereits am Tag 2; Akinese ab Tag 10. Er war aber am

Tag 4 bereits wieder abgeklungen.

Bei Patient 14 begann der Rigor am Tag 6, die Akinese erst am Tag 10.

d) Akathisie

Bei zwei Patienten trat eine Akathisie auf. Dies bei Patient 12 am Tag 10; bei Patient 14 am Tag 15, sie verstärkte sich hier leicht bis zum Tag 28.

Webster Rating Scale

Von den zehn Items (siehe EPMS Dekommentation) wurden die jeweiligen Punktwerte addiert. Die Verläufe während Zetidoline-Medikamentation sollen an dieser Stelle beschrieben werden. Sechs Patienten erhielten Eintragungen in dieser Skala. Da akinetische Symptome und Rigor hier eingehen, findet man die gleichen Patienten wie bei der Beschreibung dieser Parkinsonsymptome.

Pat. 1 zeigte an den Tagen 2 bis 4 zugehörige Symptome.

Pat. 2 am Tag 2 und Tag 10 bis 28.

Pat. 8 bekam extrapyramidale Beschwerden am Tag 10. Sie verschlechterten sich bis zum Tag 14 deutlich.

Pat. 12 Am Tag 10 traten hier Symptome auf, die aber wieder zurückgingen.

Pat. 13 Erst am 14. Tag (Abbruchtag) traten starke Symptome auf.

Pat. 14 Bei diesem Patienten bestand eine extrapyramidale Symptomatik schon zu Beginn der Studie. Sie verschlechterte sich allmählich bis zum Tag 28.

Simpson Rating Scale

Die Verlaufsbeschreibung bei der Auswertung dieser Scala weicht kaum von der Webster Scale ab.

Lediglich bei Patient 12 gab es bereits am Tag 0 einen Punktwert, der sich bis zum Tag 10 erhöhte (Webster Scale: Punktwert nur am Tag 10).

Bei der Betrachtung dieser zwei Scalen fällt auf, daß um den

Tag 10 extrapyramidale Symptomatik auftritt oder verstärkt wird (Pat. 2, 8, 12 und 14). Die Verlaufsbetrachtung bezieht sich (bedingt durch die Zusatzbehandlung) danach nicht mehr auf die reine Zetidine-Wirkung.

Man kann jetzt noch den Verlauf von fünf der obengenannten Patienten (einer schied am Tag 8 aus) ansehen. Hierzu wird die Summe der Punktwerte der fünf Patienten für jeden Tag gebildet. Die Erhebung konnte bis Tag 15 gehen.

Siehe hierzu folgende Scala:

	Tg 0	Tg 2	Tg 4	Tg 6	Tg 10	Tg 15
Webster R.S. n=5	0	1	5	5	32	46
Simpson R.S. n=5	8	15	8	8	38	44

Tabelle 3.10: Webster und Simpson Rating Scale

Noch einmal wird verdeutlicht, daß am Tag 10 eine Zunahme der extrapyramidalen Symptomatik auftrat.

Bei den Parkinsonsyndrom-Symptomen zeigte sich ein analoges Bild:

	Tg 0	Tg 2	Tg 6	Tg 10	Tg 15
Akinese n=5	-	-	-	17	23
Rigor n=5	-	1	2	13	19
Tremor n=5	1	4	1	2	2
Akathisie	-	-	-	2	1

Tabelle 3.11: Ausbildung des Parkinsonsyndroms

3.1.4.7 Labor, EEG, EKG, Gewicht, Blutdruck, Puls, Prolaktin, Laborparameter

Die Laborwerte lagen bei allen Patienten im Normbereich. Nur Patient 1 und 13 zeigten beide am Tag 10 eine leichte Leukozytose.

Patient 1 Tag 0:5000 Leukozyten, Tag 10:7700 Leukozyten

Patient 13 Tag 0:9300 Leukozyten, Tag 10:11400 Leukozyten

EEG

Sowohl das klinische EEG als auch das Computer EEG zeigten keine nennenswerten Änderungen unter der Zetidoline-Medikation.

EKG

Patient 1 und 13 hatten jeweils am Tag 10 eine Sinustachykardie. Sonst hatten alle Patienten ein normales EKG.

Gewichtsverlaufskontrolle

Zwei Patienten nahmen während der Zetidoline-Medikation an Gewicht ab.

Pat. 9 um 1,8 kg in 17 Tagen von 86,3 kg auf 84,5 kg

Pat. 15 um 1,1 kg in 7 Tagen von 89,9 kg auf 88,8 kg

Fünf Patienten nahmen zum Teil erheblich zu.

Pat. 2 um 3 kg in 21 Tagen von 68,5 auf 71,5 kg

Pat. 8 um 1,2 kg in 14 Tagen von 53 auf 54,2 kg

Pat. 11 um 8,2 kg in 28 Tagen von 81 auf 89,2 kg

Pat. 13 um 2 kg in 13 Tagen von 103,5 auf 105,5 kg und

Pat. 14 um 1,5 kg in 28 Tagen von 72,5 auf 74 kg.

Blutdruck- und Pulsverlauf

Eine tendenzielle Änderung der Blutdruck- und Pulswerte war bei den 15 Patienten nicht zu erkennen.

Bei zwei Patienten fiel der Blutdruck und Puls leicht ab (Pat. 4 und 12). Bei einem Patienten (9) stiegen beide Werte leicht an.

Prolaktin PRL

Die Prolaktin-Plasma-Konzentrationen wurden bei sieben Patienten gemessen. Zwei Stunden nach Zetidoline-Medikation wurde mit der Entnahme von Proben begonnen. Die letzte Probe wurde nach 150 min entnommen.

Zunächst werden die Patienten einzeln abgehandelt.

Patient 1: Die PRL-Messung ergab am Tag 1 nach 10mg Zetidoline einen deutlichen Anstieg (3600 uU/ml auf 5400uU/ml). Der Patient wurde zwei Tage vor Zetidoline-Gabe mit Haloperidol und Perazin behandelt.

Patient 2: Bei ihm wurde am Tag 1 nach 10mg Zetidoline und am Tag 10 ebenfalls nach 10mg Zetidoline jedoch nur 6 bzw. 3 Proben entnommen. Am Tag 1 war bis zu der Entnahme bei 75 min. ein Anstieg zu verzeichnen; weiter wurde nicht gemessen.

Patient 8: Am Tag 1 kam es zu keinem PRL-Anstieg. Am Tag 11 nach 20mg Zetidoline stieg das Prolaktin an (450uU/ml - 1150uU/ml).

Patient 9: Hier kam es am Tag 11 nach 20mg Zetidoline zu einem Anstieg. Bei 75 min erreichte er seinen Höhepunkt und fiel dann wieder langsam ab. Die PRL-Konzentration am Tag 18 war insgesamt höher als die von Tag 1 und 11, zeigte aber innerhalb der zwei Stunden keinen Anstieg.

Patient 11: Er zeigte am Tag 1 nach 10mg Zetidoline einen deutlichen PRL-Anstieg (Gipfel bei 60min), der wie bei Patient 9 wieder abfiel. Auch die Werte von Tag 11 und 28 waren insgesamt höher als die von Tag 1, nur zeigten sie keinen Anstieg.

Patient 14: Der PRL-Spiegel war am Tag 11 höher als am Tag 1. Innerhalb der 2 Stunden der Entnahme zeigte sich kein Anstieg. Am Tag 28 stieg der Prolaktinspiegel an (Gipfel nach 60 min), fiel dann aber wieder ab.

Patient 12: Es kam am Tag 12 zu einem deutlichen Prolaktinanstieg. Der Gipfel wurde wieder nach 60 min erreicht. Vergleichswerte existieren nicht.

Bei allen Patienten kam es also zu einem Prolaktinanstieg, jedoch nicht an allen Profiltagen gleichartig. Wenn es zu einem Anstieg kam, dann bis zu 60min nach der ersten Abnahme, also drei Stunden nach der oralen Gabe des Medikaments. Der PRL-Spiegel fiel danach oft wieder langsam ab.

Korreliert man dieses Ergebnis mit der Wirksamkeit von Zetidoline auf die Psychopathologie, so ergibt sich bei drei Patienten eine positive Korrelation. Das heißt, es kam zu einer Besserung der Symptomatik und zu einem Prolaktinanstieg (Pat. 11, 12 und 14). Bei Patient 8 kam es zwar am Tag 11 zu einem PRL-Anstieg, sein Krankheitszustand verschlechterte sich aber unter der Therapie. Bei Patient 1, 2 und 9 kam es auch zum PRL-Anstieg, jedoch blieb die Psychopathologie im groben unbeeinflusst.

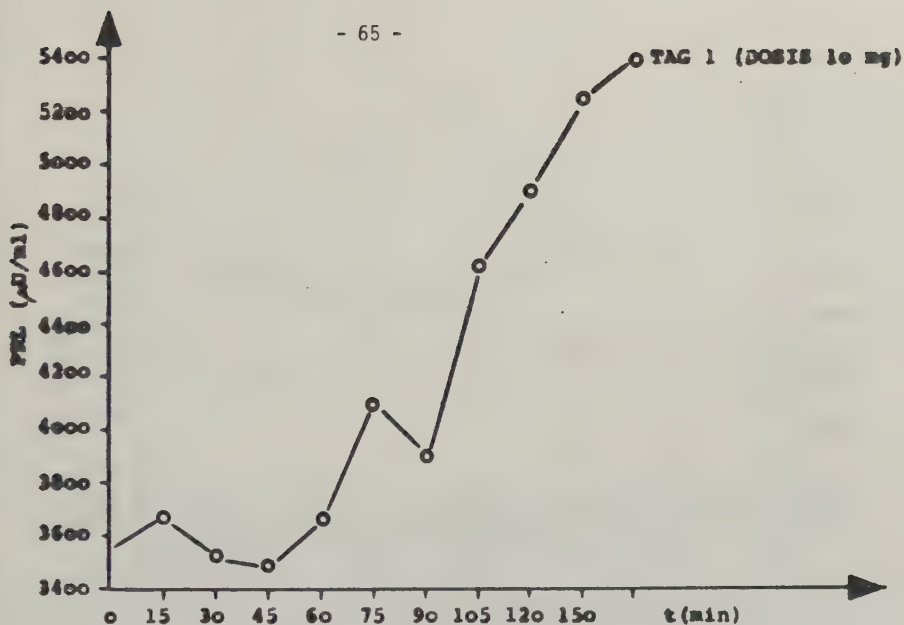


Abb. 3.6: Prolaktinplasmaspiegelmessungen beginnend Pat. 2
D.J. 2h nach Zetidolinemedikation Pat. 1

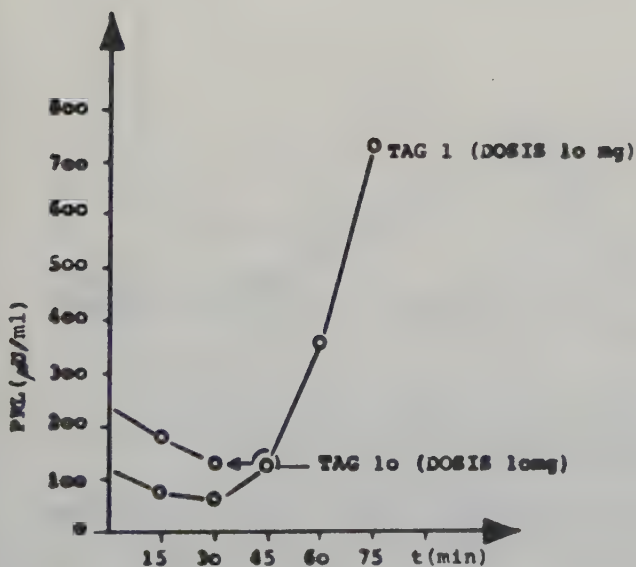


Abb 3.7: Prolaktinplasmaspiegel Pat. 2

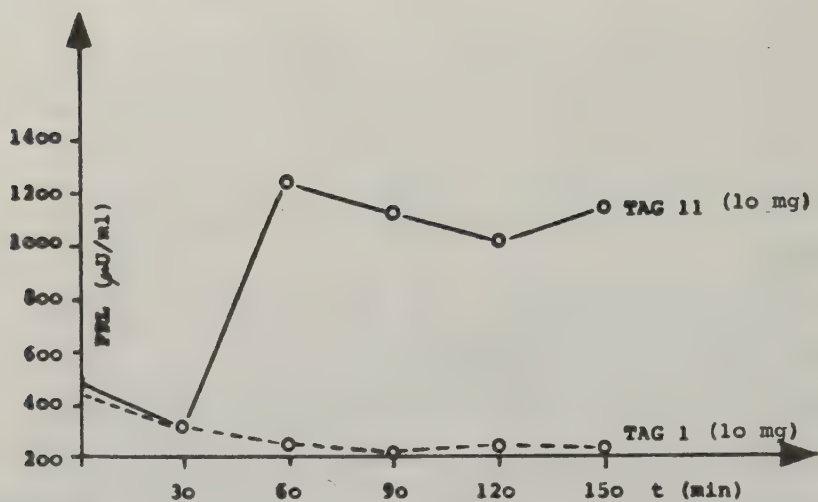


Abb. 3.8: Prolaktinplasmaspiegel Pat. 8

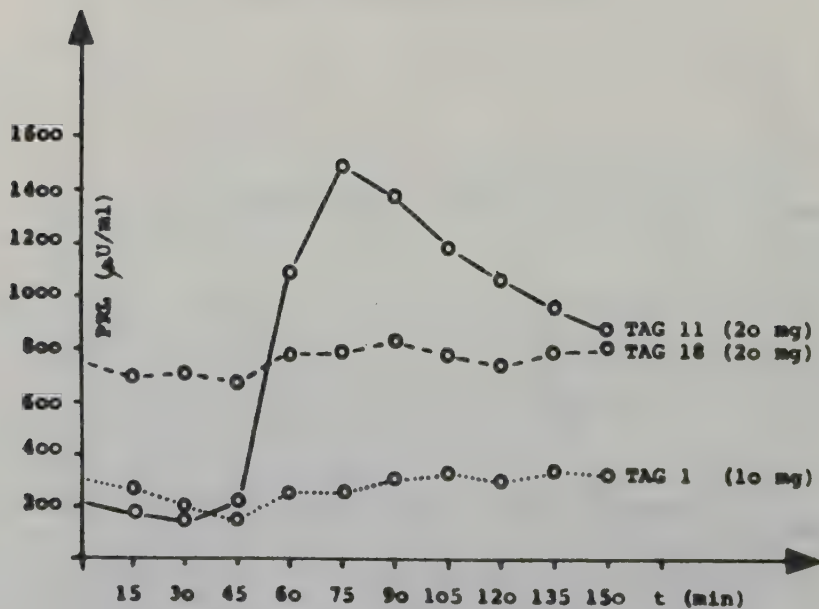


Abb. 3.9: Prolaktinplasmaspiegel Pat. 9

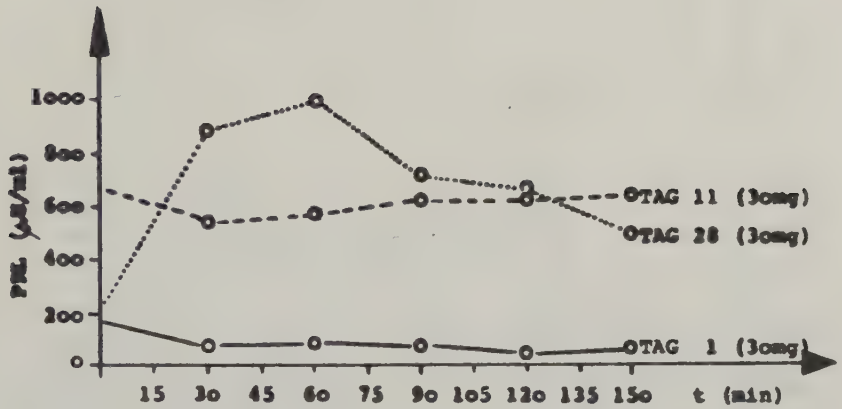


Abb 3.10: Prolaktinplasmaspiegel Pat. 11

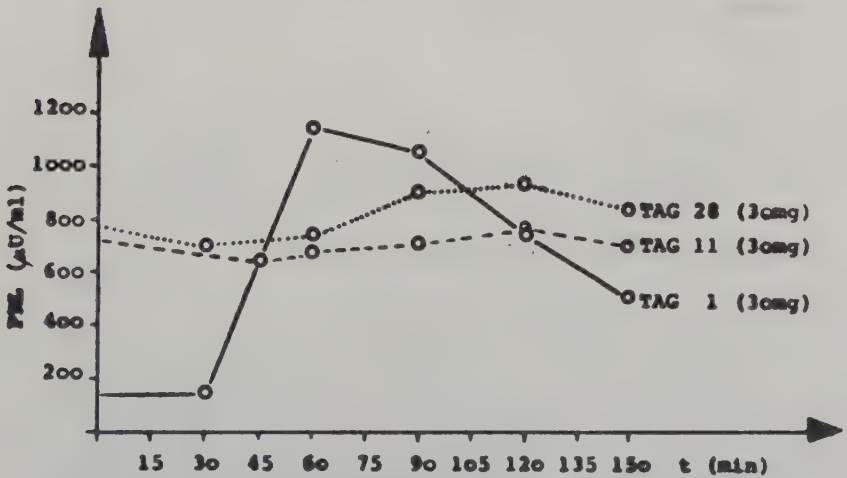


Abb 3.11: Prolaktinplasmaspiegel Pat. 14

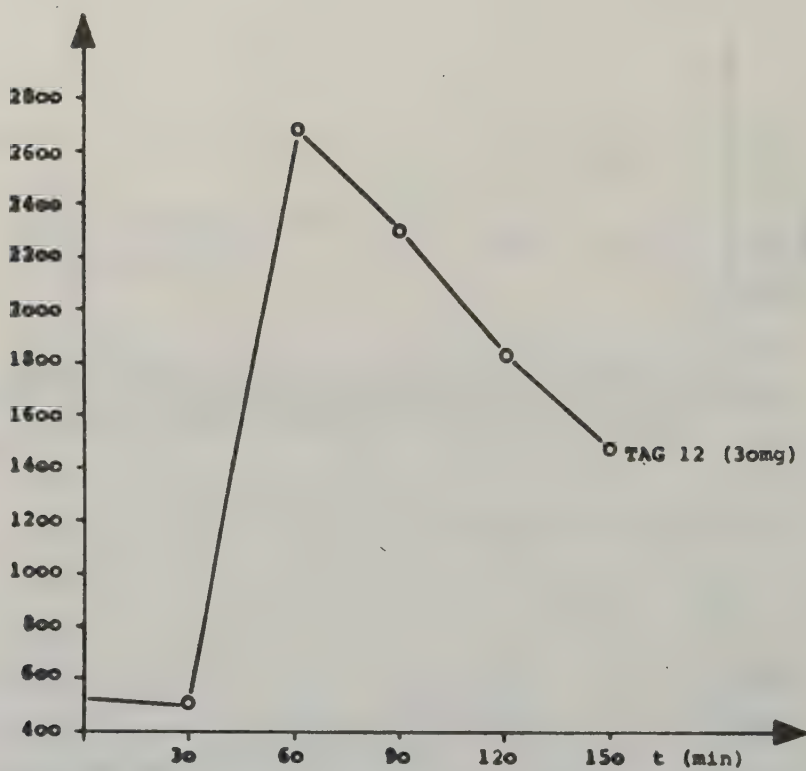


Abb. 3.12: Prolaktinplasma Spiegel Pat. 12

3.1.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Zetidoline-Studie wurden 15 Patienten untersucht. Nur acht Patienten (7 Männer und eine Frau) konnten länger als zehn Tage die Medikation bekommen. Davon litten fünf an einer Hebephrenie ICD 295.1, zwei an einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie ICD 295.3 und ein Patient an einer schizoaffektiven Psychose ICD 295.7.

Diese acht Patienten sollen an dieser Stelle unterteilt werden, in Patienten mit niedriger Dosierung (bis 60mg) und in Patienten mit höherer Dosierung (bis 100 bzw. 160mg).

Gruppe I

Pat. 1, 2

In der Gruppe I brachen beide Patienten die Studie vorzeitig ab, da keine Besserung eintrat.

Zusatzmedikation benötigten beide (Promethazin und Biperiden).

Patient 1 blieb im Gesamteindruck GAS und in der BPRS Untersuchung unter Zetidoline-Behandlung unverändert. Der Wirkungsindex im Rahmen des CGI nahm deutlich ab. Bei diesem Patienten hatte das Medikament keinen Einfluß auf die produktiv-psychotische Symptomatik. ICD 295.3.

Patient 2 Der Gesamteindruck besserte sich deutlich. BPRS nur leicht. Der Wirksamkeitsindex blieb unverändert.

Insgesamt zeigte das Medikament auch hier keine befriedigende Wirkung. ICD 295.3

Gruppe II

Patient 8 verschlechterte sich sowohl im Gesamteindruck GAS als auch in der BPRS-Beurteilung. Auch der Wirksamkeitsindex nahm ab. Die Zetidoline-Behandlung war unwirksam, und es entwickelte sich dazu ein massives Parkinsonoid. Höchstdosis war 100mg. ICD 295.1.

Patient 9 Der Gesamteindruck besserte sich, die BPRS-Betrachtung ergab keine Änderung des Krankheitszustandes und der Wirksamkeitsindex blieb ebenfalls unverändert. Am Tag 18 wurde abgebrochen, da Zetidoline keine Wirkung erzielte.

Höchstdosis bis 160mg. ICD 295.1.

...

Patient 11 besserte sich im Gesamteindruck und bei der BPRS-Betrachtung erheblich. Auch der Wirksamkeitsindex war schon ab Tag 15 sehr hoch. Er benötigte keine Zusatzmedikation.

Höchstdosis bis 160mg ICD 295.1.

Patient 12 Er besserte sich ebenso deutlich wie Patient 11. Hier war aber eine Zusatzmedikation nötig.

Höchstdosis war 100mg ICD 295.7.

Patient 13 blieb der Therapie gegenüber sehr indifferent. In der BPRS-Betrachtung war eine leichte Besserung zu verzeichnen. Die Studie wurde am 14. Tag wegen eines Parkinsonoids abgebrochen. Biperiden erhielt der Patient nicht.

Höchstdosis bis 100mg ICD 295.1.

Patient 14 besserte sich nur leicht (GAS und BPRS). Der Wirksamkeitsindex nahm sehr stark ab.

Höchstdosis bis 160mg ICD 295.1.

In der Gruppe mit höherer Dosierung besserten sich drei Patienten, davon einer nur leicht. Diese Patienten erhielten am ersten Tag bereits eine Dosis von 20 bzw. 30mg. Zwei Patienten blieben der Therapie gegenüber indifferent und der Zustand von einem Patienten verschlechterte sich wesentlich.

Patientennummer	1	2	8	9	11	12	13	14
Dauer der Studie in Tagen	10	21	18	18	28	28	13	14
Besserung GAS in %	-	120	-	42	96	86	-	18
Besserung BPRS in %	-	18	-	-	41	47	9	15
Besserung ANP in %	-	36	-	-	-	15	-	13
Besserung ANER in %	-	-	-	-	29	-	-	-
Besserung THOT in %	-	31	-	-	39	85	-	45
Besserung ACTV in %	-	-	70	63	63	67	-	50
Besserung HOST in %	-	-	-	-	56	-	31	-

Verschlechterung GAS in %	-	-	26	-	-	-	-	-
Verschlechterung BPRS in %	-	-	19	-	-	-	-	-
Verschlechterung ANP in %	-	20	60	43	-	-	-	-
Verschlechterung ANER in %	-	-	62	-	-	-	-	80
Verschlechterung THOT in %	-	-	55	-	-	-	-	-
Verschlechterung ACTV in %	50	-	-	-	-	-	-	-
Verschlechterung HOST in %	-	-	-	-	-	-	-	-

Keine Änderung GAS	x	-	-	-	-	-	x	-
Keine Änderung BPRS	-	-	-	x	x	-	-	-
Keine Änderung ANP	-	-	-	-	x	-	x	-
Keine Änderung ANER	x	x	-	x	-	x	x	-
Keine Änderung THOT	x	-	-	x	-	-	x	-
Keine Änderung ACTV	-	-	-	x	-	-	x	-
Keine Änderung HOST	x	x	x	x	-	x	-	x

Tabelle 3.12: Zusammenfassung der Ergebnisse der Ratinguntersuchungen von Zetidoline

3.2 Wirkung von Rolipram auf schizophrene Syndrome

3.2.1 Einleitung

Rolipram ist eine Substanz aus der Stoffklasse der Pyrrolidone. Tierexperimentelle Befunde sprechen sowohl für eine neuroleptikumartige als auch insbesondere für eine antidepressive Wirkung der Substanz. Eine neuroleptikumartige Wirkung wird angenommen, da Rolipram die lokomotorische Aktivität hemmt, Katalepsie bewirkt und apomorphininduzierte Stereotypen unterdrückt und die Dopaminfreisetzung im Hirn der Versuchstiere hemmt.

Nach Depletion der biogenen Amine durch Vorbehandlung mit Reserpin oder α -Metyl-Para-Tyrosin, werden zentrale Simulationseffekte, wie beispielsweise Stimulation der lokomotorischen Aktivität registriert, sowie Auftreten von "Head Twitches" als Ausdruck einer Stimulation zentraler serotoninerger Rezeptoren beobachtet.

Trotz Hemmung der Dopaminfreisetzung - zumindest im Tierexperiment - bewirkt Rolipram keinen Prolaktinanstieg. Aus diesem Grunde scheint das Präparat für eine klinische Untersuchung gut geeignet zu sein, da man hiermit möglicherweise eine Substanz in Händen hat, von der neuroleptische Potenzen erwartet werden können, gleichzeitig jedoch "klassische" Neuroleptika-Nebenwirkungen, wie sie z.B. mit anticholinerg und prolaktinerhöhender Wirkung verbunden sind, fehlen können.

Humanverträglichkeitsstudien liegen bei gesunden Probanden vor, wobei keine extrapyramidalen Nebenwirkungen festgestellt werden konnten, und Rolipram keinen Einfluß auf Pulsfrequenz und Blutdruck sowie Atemfrequenz und Körpertemperatur zeigte. Die Verträglichkeit scheint bis 0,1mg/kg Körpergewicht gut zu sein, bei höheren Dosierungen können Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden auftreten. Bei einer 14tägigen Verabreichung von Rolipram bei gesunden Versuchspersonen traten keine erheblichen Nebenwirkungen bei einer Dosierung unter 15mg auf.

Darüber hinaus konnten Begleiteffekte wie Nausea, Müdigkeit, Benommenheit, gastrointestinale Mißempfindungen, Schläfrigkeit und Erbrechen festgestellt werden.

...

3.2.2 Material und Methoden

3.2.2.1 Beschreibung der Untersuchung

Art der Untersuchung

Offene Phase I Prüfung an fünf stationären Patienten.

Patientenauswahl

5 - 10 Patienten mit paranoid-halluzinatorischen Syndromen;
Alter zwischen 18 und 55 Jahren.

Einschlußkriterien

Es werden schizophrene Patienten mit paranoid-halluzinatorischer Symptomatik in die Studie aufgenommen. In Frage kommen Erstmanifestationen und Exazerbation bei chronischer Erkrankung. Ein informiertes Einverständnis in Anlehnung an KMS Nr. V 101 863 und 1 A/5/112 640 ist Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie.

Ausschlußkriterien

- a) Schwangerschaft
- b) stark agitierte Patienten oder Patienten mit schweren Erregungszuständen
- c) schwere körperliche Erkrankungen
- d) Patienten mit fortgeschrittenen cerebralen Abbauerscheinungen
- e) Patienten, die extrem unter- oder übergewichtig sind
- f) Defektsyndrome bei chronischer Schizophrenie
- g) Patienten mit akuten Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- oder Psychopharmakaintoxikationen
- h) Hirnorganische Psychosyndrome

Dauer der Behandlung

20 Tage; bei eindeutiger Unwirksamkeit oder erheblichen Nebenwirkungen wird die Therapie früher abgebrochen und der Patient konventionell weiterbehandelt.

Dosierung

3 x 2,5 bis 3 x 5mg pro Tag in aufsteigender Dosierung.
Begleitmedikation: Atosil nach Bedarf.

Untersuchungsgang

1. Untersuchungsinstrumente

a) Psychopathologie

- AMP 3 und 4 an den Tagen -1, 0, 2, 4, 7, 10, 15, 20
- BPRS zu den gleichen Zeiten
- GAS ebenfalls zu den gleichen Zeiten
- Blutdruck und Puls 3 x täglich
- EKG an den Tagen 0, 10, 20
- EEG und C-EEG an den Tagen -2, 0, 2, 6, 10, 15 und 20

2. Laborparameter

- Wirkstoffbestimmung an den Tagen 0, 2, 10, 15, 20
jeweils 2 und 4 Stunden nach Einnahme
- PRL im Plasma an den Tagen 0, 2, 6, 10, 15, 20
- Laborstatus an den Tagen 0, 10, 20

3.2.2.2 Fragestellung der Rolipramstudie

Nach Abschluß der Studie wird zu folgenden Fragen Stellung genommen:

1. Hat das Medikament eine antipsychotische Wirkung?
2. Wie ist die Verträglichkeit, wie die Nebenwirkungen?
3. Ist die Dosis geeignet?
4. Wie werden biochemische und physiologische Parameter beeinflußt?
5. Welche weiteren Untersuchungen sind zu empfehlen?

3.2.2.3 Untersuchungsinstrumente

EWL-K Dokumentation

Eigenschaftswörterliste - ein Verfahren zur Erfassung verschiedener Aspekte (Subskalen) der augenblicklichen Befindlichkeit des Patienten - die da wären:

- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1. Aktiviertheit | 2. Desaktiviertheit |
| 3. Müdigkeit | 4. Benommenheit |
| 5. Extravertiertheit | 6. Introvertiertheit |
| 7. Selbstsicherheit | 8. Gehobene Stimmung |
| 9. Erregtheit | 10. Empfinglichkeit |

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 11. Ärger | 12. Ängstlichkeit |
| 13. Depressivität | 14. Verträumtheit |

Der Patient soll möglichst zügig die 123 Eigenschaften auf den Listen als "zutreffend" oder "nicht zutreffend" schriftlich kennzeichnen. Dadurch soll ausschließlich die augenblickliche Befindlichkeit beurteilt werden. Der Test soll mit ein Indikator des Therapieerfolges sein. Angewandt wurde der Test hier zweimal täglich (9⁰⁰ und 17⁰⁰ Uhr), und zwar an den Tagen -1, 0, 4, 7, 10, 15, 20 und 25.

B-L Dokumentation

Beschwerdenliste, Selbstbeurteilungsskala nach D. v. Zerssen.

Die Beschwerdenliste soll das Ausmaß der subjektiven Beeinträchtigung durch körperliche und Allgemeinbeschwerden erfassen. Sie kann bei Gesunden und körperlich sowie psychisch Kranken im Alter zwischen 20 und 64 Jahren angewandt werden, solange ein Verbal-IQ von über 80 vorliegt. Der Test eignet sich für Verlaufsbeschreibungen. Messungen sollten je einmal bei Behandlungsbeginn und bei Behandlungsabschluß erfolgen.

Aufbau: Die Beschwerdenliste liegt in den Parallelformen BL und BL', mit jeweils 24 Items, sowie einem Ergänzungsbogen B⁰, mit 17 Items, vor. Zur Beurteilung der Beschwerden sind die folgenden Antwortmöglichkeiten vorgegeben:

Ich leide unter folgenden Beschwerden:

0 ≡ gar nicht

1 ≡ kaum

2 ≡ mäßig

3 ≡ stark

Der Ergänzungsbogen B-L⁰ ist zur inhaltlichen Vervollständigung der eigentlichen Testbögen BL und BL' gedacht. Außerdem besteht dort die Möglichkeit, nicht angebotene Beschwerden zusätzlich aufzuführen,

BPRS- und GAS-Dokumentation siehe oben.

3.2.2.4 Patientenkollektiv

Pat.	Geschl.	Alter (a)	ICD	Krankheitsdauer (a)	Anzahl der stationären Aufenthalte
1	w	54	291.9	7	4
2	w	54	297.1	4	1
3	w	37	295.6	7	-
4	m	30	295.1	1	2
5	w	32	295.3	2	2

Tabelle 3.13: Patientenkollektiv der Rolipramstudie

Durchschnittsalter: 41.4 Jahre.

Durchschnittliche Krankheitsdauer: 4,2 Jahre.

Fünf Patienten (vier weibliche, ein männlicher) im Alter zwischen 30 und 54 Jahren wurden mit Rolipram behandelt. Sie befanden sich alle in einer akuten Phase ihrer psychischen Erkrankung. Die fünf Diagnosen waren alle unterschiedlich:

Eine chronische Alkoholhalluzinose ICD 291.9, seit sieben Jahren bestehend, eine paranoide Entwicklung (297.1), seit vier Jahren bestehend, ein schizophrener Defekt ICD 295.6, der sich nach sieben Jahren Erkrankung an einer paranoiden Schizophrenie entwickelte. Die vierte Diagnose war eine Hebephrenie, die der jüngste und einzig männliche Patient seit einem Jahr hatte. Und als letztes ist eine paranoide Schizophrenie ICD 295.3 zu nennen, die seit zwei Jahren bestand. Als somatischer Befund ließ sich bei Patient 4 eine Adipositas erheben. Neurologisch imponierten bei ihm Hyperkinesen, vor allem der Beine und des Rumpfes und perional im Sinne einer Spätdyskinesie.

3.2.3 Ergebnisse

3.2.3.1 Kasuistik

Patient 1:

Es handelt sich bei der 54jährigen Patientin um eine, seit

...

sieben Jahren chronisch bestehende Paranoid-halluzinatorische Symptomatik, im Sinne einer chronischen Alkoholhalluzinose ICD 291.9.

Besonders ausgeprägt waren die Beeinträchtigungserlebnisse, Verfolgungswahn und Sinnestäuschungen in Form von Stimmenhören, haptischen und optischen Halluzinationen. Ihre Stimmung war depressiv und ängstlich gequält. Vor zehn Jahren bestand bei ihr ein starker Alkoholmißbrauch über zwei Jahre hinweg. Sie wurde bisher viermal stationär behandelt (1973, 77, 79 und 80).

Die Substanz Rolipram erhielt sie 21 Tage lang.

Verlauf: Tag 13: Bisher noch keine Besserung der Psychopathologie. Es trat starkes Sodbrennen und Obelkeit auf. Nach Reduktion von Rolipram klangen diese Beschwerden ab.

Tag 21: Keine Änderung der halluzinatorischen Symptome. Abbruch wegen Unwirksamkeit.

Es wurde mit Haloperidol weiterbehandelt; jedoch trat auch hierunter nur eine leichte Besserung ein.

Patient 2:

Innerhalb von vier Jahren prägte sich bei der 40jährigen Patientin allmählich eine Paranoia ICD 297.1 aus. Sie wurde nun zum ersten Mal stationär behandelt.

Zum Aufnahmezeitpunkt war sie allseits orientiert und bewußtseinsklar. Ihre Symptomatik bestand hauptsächlich aus inhaltlichen Denkstörungen mit Beziehungsideen und unkorrigierbarem Liebeswahn. Weiterhin hatte sie körperliche Mißempfindungen und Schlafstörungen durch ihre telepathischen Kontakte. Das formale Denken war weitschweifig, umständlich und zerfließend. Ansonsten war ihre Konzentrationsfähigkeit, ihr Gedächtnis und ihre Intelligenz gut.

Der neurologische Befund ergab einen Nystagmus nach rechts und Schwankungstendenzen im Blindgang. Die Laborroutine zeigte eine Lymphozytose und eine Alpha-1-Globulin-Fraktion Erhöhung im Liquor. Die Verdachtsdiagnose "Neuronitis vestibularis" ließ sich nicht bestätigen.

16 Tage erhielt die Patientin Rolipram.

Verlauf: 4 Tage nach Beginn fühlte sich die Patientin gleichgültiger. Sie distanzierte sich jedoch nicht von ihren Beziehungs-ideen.

Am Tag 11 bekam sie Parästhesien in den Händen und Füßen. Sie war ängstlich, depressiv und antriebslos.

Am Tag 17 wurde Rolipram abgesetzt. Der Grund war ihr schlechter körperlicher Zustand (Kopfdruck, Nausea, Benommenheit), ihre Depressivität und die mangelnde antipsychotische Wirkung von Rolipram.

Während des Wash-out mit Placebo fühlte sich die Patientin etwas besser. Besonders ihre körperlichen Beschwerden gingen zurück.

Patient 3:

Die 37jährige, leicht adipöse Frau war seit sieben Jahren an einer paranoiden Form einer schizophrenen Psychose erkrankt. Es bildete sich ein deutliches Defektbild im Antrieb und Affekt aus, ICD 295.6.

Im Antrieb war sie stark gehemmt; ihr Affekt war depressiv, eher stumpf, manchmal inadäquat. Ihre Emotionalität war reduziert. Es bestanden Wahnideen und Körperhalluzinationen. Rolipram wurde 29 Tage gegeben.

Verlauf: Unter Rolipram stellte sich bald eine Besserung ein, die jedoch bei dieser Medikation nicht stabil blieb. Unter der nachfolgenden Behandlung mit Orap (2mg) konnte eine Stabilität erreicht werden.

Tag 4: Druckempfindung im Epigastrium

Tag 6: Unruhegefühl und Ängstlichkeit

Tag 8: Besserung der Unruhe

Tag 13: Subjektives Wohlbefinden

Tag 20: Patientin kaum noch depressiv

Tag 25: Verschlechterung der Symptomatik, Stimmung wieder depressiv, starke Körperhalluzinationen.

Tag 29: Leichte Besserung; Wahnideen bestanden keine mehr.

Es erfolgte eine einwöchige Rolipram-Placebo-Behandlung, daraufhin kam es zu keiner Änderung des Krankheitsbildes.

Patient 4:

Seit einem Jahr ist der 30jährige Patient an einer Hebephrenie 295.1 erkrankt. Er wurde 1979 zum ersten Mal stationär behandelt. Mit Flupentixol-Depot-Injektionen konnte ein zehnmonatiges beschwerdefreies Intervall erzielt werden. Bei seiner jetzigen zweiten Aufnahme hatte er keine Einschränkungen des Bewußtseins oder der Orientierung. Sein Antrieb war teils gesteigert, teils gehemmt. Im Affekt war er läppisch, inadäquat sowie parathym. Er hörte imperative und kommentierende Stimmen. Der Patient war unkonzentriert. Sein formales Denken war zerfahren. Inhaltlich bestand kein durchgehendes Wahnsystem. Somatisch war er leicht adipös und neurologisch fielen Hyperkinesien auf (Spätdyskinesie).

Verlauf der 28tägigen Rolipram-Therapie:

In der ersten Woche keine wesentliche Änderung

Tag 11: Patient bemerkt saures Aufstoßen

Tag 11 - 13: Kein Stimmenhören mehr

Tag 13 abends: akute Exazerbation nach Ausgang, Erbrechen,
Dosisreduktion wegen Übelkeit

Tag 18: Befund enthielt immer noch Stimmenhören, Unruhe,
Affektstörungen und Übelkeit

Tag 20: leichte Besserung

Tag 21: Brechreiz

Tag 28: Beendigung der Rolipramtherapie

Anschließend Haloperidolgabe, leichte Symptombesserung, die jedoch nur vier Tage anhielt

Patient 5:

Seit zwei Jahren leidet die 32jährige Patientin an Schlafstörungen und Beeinflussungserlebnissen. Bei dieser ersten stationären Aufnahme wurde eine paranoide Schizophrenie, ICD 295.3 diagnostiziert.

Ihr Antrieb war leicht gesteigert, ihr Denken beschleunigt, der Gedankengang stark zerfahren. Sie hatte optische und coenästhetische Halluzinationen, weiterhin Wahnwahrnehmungen, Wahnepifälle, Gedankenlautwerden und Personenverkennungen.

Rolipram erhielt sie nur 5 Tage lang.

Darunter trat keine Veränderung der Psychopathologie ein.

Der Abbruch erfolgte wegen starker Übelkeit und Magenschmerzen. Es wurde mit Haloperidol weiterbehandelt und dann langfristig mit Flupentixol.

3.2.3.2 Medikation

Dosierung

Die Dosierung sollte mit 3 x 2,5mg (7,5mg) beginnen und dann allmählich auf 3 x 5mg (15mg) ansteigen.

Bedingt durch vegetative, im besonderen gastrointestinale Nebenwirkungen wurde zurückhaltender dosiert und mußten immer wieder Reduktionen vorgenommen werden.

Die fünf Patienten wurden zusammen 99 Tage mit Rolipram behandelt. Die angestrebte Höchstdosis konnte nur 14 Tage gegeben werden. Die Dosis 11mg wurde am häufigsten, nämlich 19 Tage verabreicht. 68 Tage wurde zwischen 6 und 11mg gegeben; diese Dosis hatte sich demnach am besten bewährt.

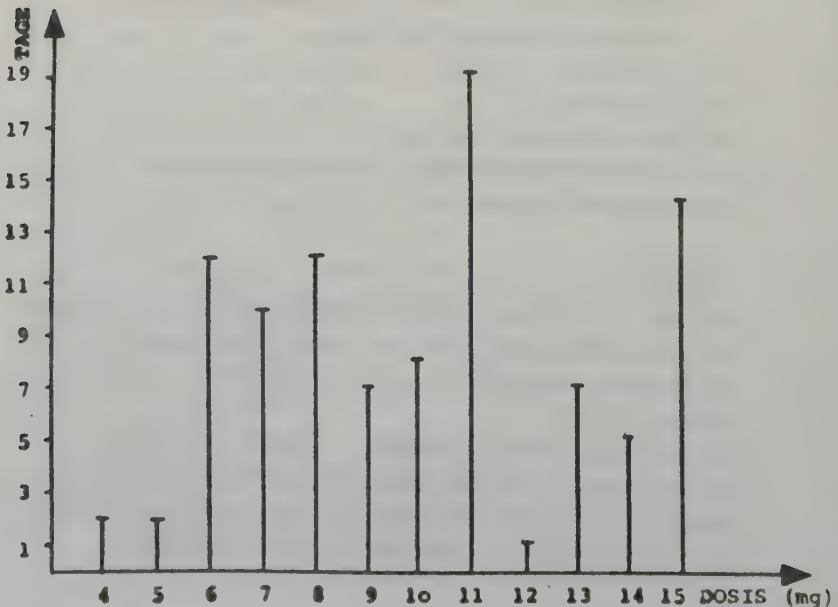


Abb 3.13: Verabreichte tägliche Dosen über alle Patienten, n=s

Die Dosierungen im einzelnen:

Patient 1: 20 Behandlungstage / angestrebte Höchstdosis 6 Tage
Tage 8 - 13

Patient 2: 16 Behandlungstage / Höchstdosis nicht erreicht, jedoch
12 Behandlungstage mit 11mg!

Patient 3: 29 Behandlungstage / Höchstdosis nur 2 Tage lang, danach
Reduktion auf 10mg und niedriger

Patient 4: 28 Behandlungstage / Höchstdosis 15/14mg 11 Tage lang

Patient 5: 6 Behandlungstage / Höchstdosis nicht erreicht

Vorbehandlung

Alle fünf Patienten waren vor der Rolipramgabe unvorbehandelt.

Zusatzmedikation

Patient 5 erhielt keine Zusatzmedikation

Promethazin wurde drei Patienten gegeben:

Patient 1 1 Tag (Tag 18) 50mg

Patient 3 2 Tage (Tag 7 und Tag 29) 50mg jeweils

Patient 4 2 Tage (Tag 13 u. Tag 25) 50mg jeweils

DHE ret. erhielten 2 Patienten:

Patient 2 14 Tage lang (Tag 2 bis 15) 6 Kps/die

Patient 3 18 Tage lang (Tag 13 bis 30) 4 Kps/die

Nachbehandlung

Patient 1: Haloperidol (leichte Besserung)

Patient 2: Rolipram-Placebo (leichte Besserung, körperliche
Beschwerden gingen zurück)

Patient 3: Rolipram-Placebo (keine Änderung der Psychopathologie)

Patient 4: Haloperidol (leichte, jedoch nicht anhaltende Symptom-
besserung)

Patient 5: Haloperidol (Besserung, dann langfristig Flupentixol

3.2.3.3 Abbruchgründe

Bei zwei Patienten wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Gründe: Patient 2: Abbruch nach Tag 16 wegen vegetativer Störungen,
Depressivität und mangelnder antipsychotischer
Wirkung

...

Patient 5: Abbruch nach Tag 5 wegen starker gastro-intestinaler Beschwerden.

3.2.3.4 Unerwünschte Begleitwirkungen

- Gastrointestinale Beschwerden in Form von Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen traten bei 4 Patienten auf (Pat. 1, 3, 4 und 5).
- Vegetative Beschwerden, wie Benommenheit, Nausea, Kopfdruck, Unruhe und Ängstlichkeit bei 2 Patienten (2 und 3).
- Patient 2 bekam am Tag 11 Parästhesien an den Händen und Füßen.

3.2.3.5 Auswertung der Skalen GAS, BL, BPRS, EWL-K, AMP

GAS-Auswertung

Die GAS-Werte sind Ausdruck der psychosozialen Beeinträchtigung des Patienten. Je höher der Wert, desto höher ist auch seine psychische und soziale Leistungsfähigkeit.

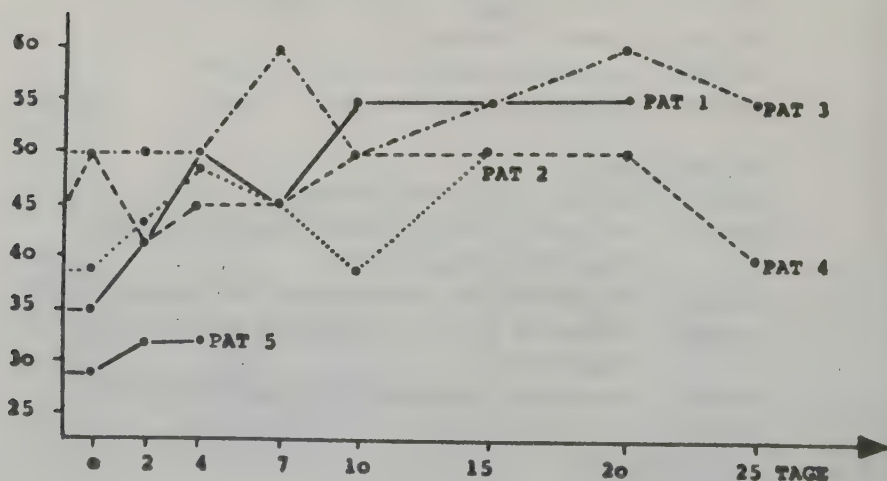


Abb. 3.14: GAS-Einzelauswertung

Bei der Anwendung der Global Assessment Scale ergab sich eine tendenzielle Besserung aller 5 Patienten.

Von Tag -1 auf Tag 15 besserten sich die 4 bis dorthin untersuchten Patienten um durchschnittlich 9,25 Punkte, was bei dieser Skala eine ganze Bewertungsstufe ausmacht.

Die statistische Auswertung durch den t-Test für verbundene Stichproben ergab keine Signifikanz.

$t = 2,94$, $t_{0,05;3} = 3,182$, also $t < t_c$.

BL-Auswertung

Zur Auswertung wird der gemeinsame Kennwert Score $\frac{B+B'}{2}$ herangezogen. Er faßt die Gesamtrohwerte beider Parallel-Beschwerdenlisten zusammen und gibt so einen Überblick über die psychische und körperliche Beeinträchtigung des Patienten. Die Untersuchung wurde am Tag vor der Medikation (Tag -1) begonnen, (Tag 0 ist der erste Tag mit Rolipram).

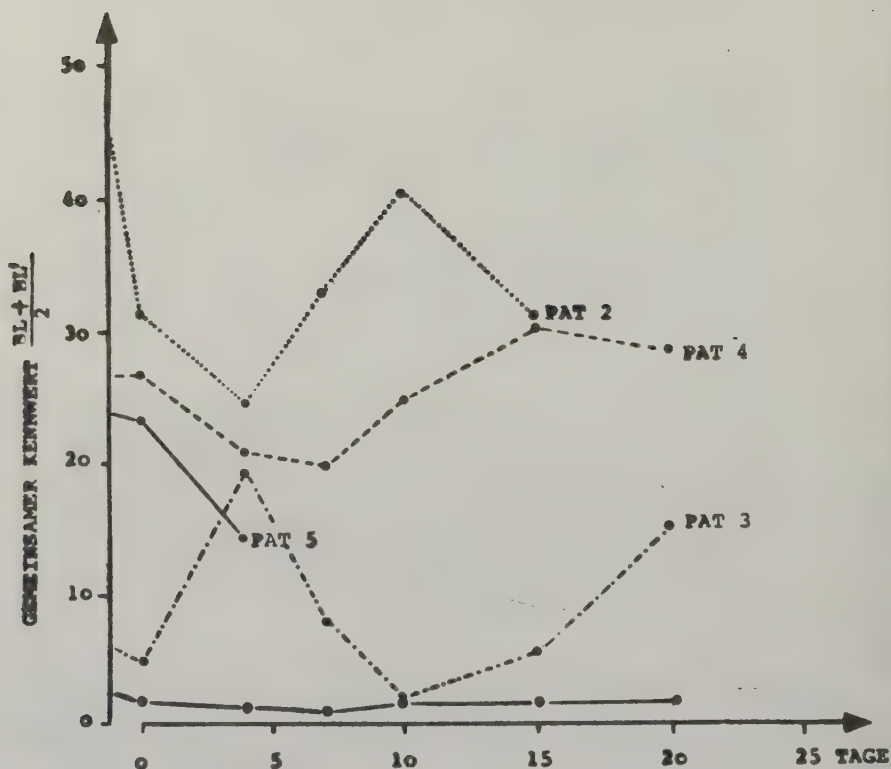


Abb 3.15: R-L Einzelauswertung

Die Kennwerte der Beschwerden dieser 5 Patienten zeigt, wie unstat ihr Befinden während der Roliprambehandlung war. Es gab große Sprünge zwischen geringer und starker Beeinträchtigung. Besonders ausgeprägt ist dieses "Auf und Ab" bei Patient 2 und 3, wobei sich Patient 2 vom Tag -1 bis Tag 15 insgesamt besserte und Patient 3 nach Tag 20 mehr Beschwerden angab, wie zu Anfang.

Die psychische und körperliche Beeinträchtigung nahm auch bei Patient 4 zu. Patient 1 gab während der ganzen Studie nur eine geringe Beeinträchtigung seines Wohlbefindens an. Patient 5 besserte sich bis Tag 4, dann wurde die Studie abgebrochen (s.o.).

BPRS Auswertung

Die BPRS Gesamtrohwerte geben Auskunft über die psychische Ge-
störtheit des Patienten. Sie ist umso größer, je höher der
BPRS-Wert ist.

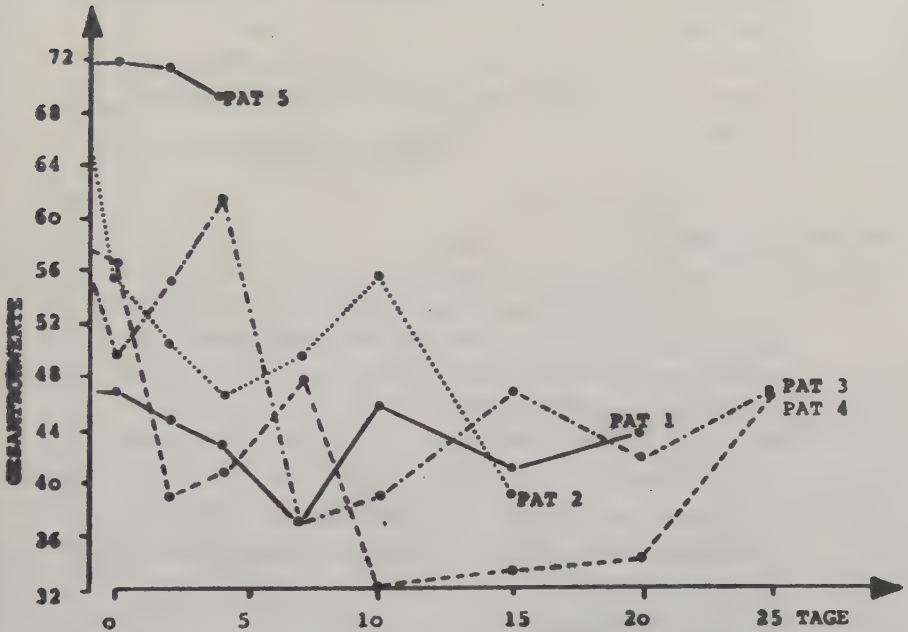


Abb 3.15: BPRS Einzelauswertung

Alle 5 Patienten zeigten in dieser Untersuchung eine
Besserung ihrer Symptomatik-

Patient 1 um 3 Punkte $\cong$ 6,4 %

Patient 2 um 27 Punkte $\cong$ 40,9 %

Patient 3 um 9 Punkte $\cong$ 16,1 %

Patient 4 um 11 Punkte $\cong$ 19 %

Patient 5 um 3 Punkte $\cong$ 4,1 %

Auch hier konnte keine Signifikanz errechnet werde.

$t = 2,97$ $t_{0,05;3} = 3,182$ also $t < t_{0,05;3}$.

EWL-K Auswertung

Bei der Eigenschaftswörterliste ergab sich bei keinem Item eine bemerkenswerte Änderung der Symptomatik unter Rolipramtherapie. Die Betrachtung über alle Patienten konnte jedoch nur drei der fünf Patienten einschließen, da Patient 2 nicht "geratet" und Patient 5 nur bis Tag 4 untersucht wurde.

Im Einzelfall trat eine Verschlechterung der "gehobenen Stimmung" bei Patient 1 und 3 ein. Die "Erregung" nahm bei Patient 3 ab.

Weitere Aussagen konnten hier nicht gemacht werden.

AMP Auswertung

Diese Auswertung erfolgte mit Hilfe des McNemar-Tests und des Q-Tests. Weder bei dem psychischen noch bei dem somatischen Befund ergab sich bei der statistischen Auswertung durch den McNemar-Test eine signifikante Änderung. Nach dem Q-Test war die Zunahme der Übelkeit signifikant (10 %).

Bei dem psychischen Befund konnten Besserungen bei folgenden Symptomen erreicht werden (nicht signifikant):

- Konzentrationsfähigkeit, - Maniertheit
- Kontaktverminderung, - Mangel an Krankheitseinsicht
- Krankheitsgefühl.

Der körperliche Befund:

Die Einschlafstörungen konnten verbessert werden. Übelkeit war zu Beginn der Studie nicht, dann während der Rolipramtherapie häufig zu beobachten.

3.2.3.6 Physikalische Ergebnisse

Bei den EEG und EKG Ableitungen gab es keine pathologischen Befunde.

Zu einer morgendlichen Blutdrucksenkung kam es bei drei Patienten (1, 3 und 4), und zwar um 10 bzw. 20 mm Hg.

...

3.2.3.7 Laborergebnisse

Bei den Laborwerten ergab es auch keine Veränderungen. Bei einem Patienten kam es zu einer vorübergehenden Leukozytose, die jedoch auf eine Infektion im Urogenitalbereich zurückzuführen war.

3.2.3.8 Prolaktin

Blutproben für die Prolaktinbestimmung wurden nur bei zwei Patienten abgenommen (Pat. 3 und 4).

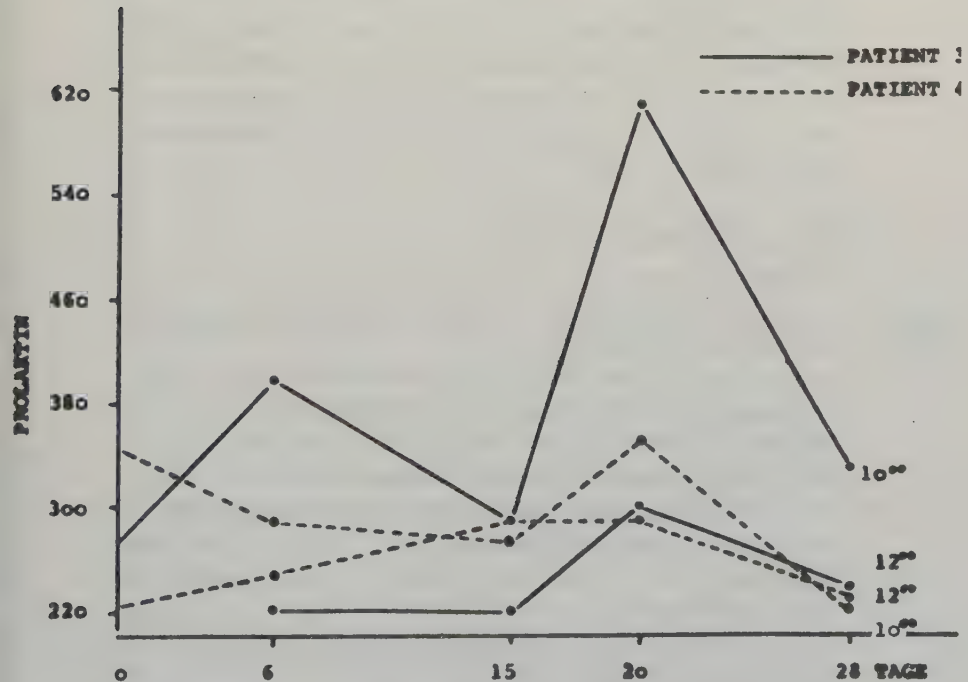


Abb. 3.17: Prolaktinplasmaspiegel

Patient 3 weiblich:

Die Prolaktinwerte stiegen bei der Patientin am Tag 6 an, fielen bis Tag 15 wieder etwas ab und stiegen dann auf über doppelt so hohe Werte, verglichen mit dem Ausgangswert.

Tag 0: 273 μ IU/ml, Tag 20: 610 μ IU/ml. Bis zum Tag 28 fiel der Spiegel wieder auf 333 μ IU/ml.

Die 12^{00} -Werte (4 Stunden nach Rolipramgabe) waren niedriger als die 10^{00} -Werte und stiegen auch nur mäßig an.

Patient 4 männlich:

Der Prolaktinspiegel lag zu Beginn höher als bei Patient 3. Er fiel zunächst leicht und hatte auch bei Tag 20 einen kleinen Gipfel (wie der Ausgangswert). Danach fiel der Spiegel wieder ab. Tag 0: 345 μ IU/ml, Tag 15: 275 μ IU/ml, Tag 20: 348 μ IU/ml, Tag 28: 226 μ IU/ml.

Auch bei diesem Patienten lagen die 12^{00} -Werte tiefer als die 10^{00} -Werte. Hier stiegen die Spiegel bis Tag 20 langsam an und fielen bis Tag 28 wieder auf den Ausgangswert. (Roliprammedikation nur bis Tag 25; Wert bei Tag 28 als ohne vorhergehende Rolipramgabe!).

Prolaktinanstieg in Beziehung zur Dosierung

Bei Patient 3 stand der erste Gipfel am Tag 6 in positiver Beziehung zur Rolipramdosis. Vor dem Tag 6 wurde 11mg/die gegeben (Morgendosis am Tag 6: 3mg).

Bei dem zweiten, sehr hohen Gipfel wurde niedriger dosiert. 10 Tage zuvor nur in Dosierungen von 4/6/8mg (Morgendosis am Tag 20: 2mg).

Bei Patient 4 kam es zu einem Prolaktinabfall bis Tag 15. In dieser Zeit erhielt der Patient jedoch sehr hohe Rolipramdosen (14mg, ~~erhielt~~ ^{war} 6 Tage lang 15mg!).

Bei seinem Prolaktin-gipfel am Tag 20 war die Dosis schon 2 Tage auf 10mg/die reduziert worden.

Es kann also keine positive Korrelation zwischen Dosis und Prolaktinspiegel gefunden werden.

3.2.3.9 Computer-EEG Auswertung

Computer-EEG-Ableitungen wurden an den Tagen 0, 6, 10, 15 und 20 erstellt. Hier sollen nur die Ableitungen bis Tag 15 herangezogen werden, da dann noch vier Patienten betrachtet werden können.

Eine bemerkenswerte Änderung gab es im α -Wellenbereich. Die Mittelwerte zeigten eine kontinuierliche Verlangsamung in diesem Wellenbereich von 38,7 Hz Tag 0, auf 33,2 Hz Tag 15 (Relative Anpassung, rechts zentral, indifferente Ableitung).

Diese Verlangsamung war jedoch nach dem t-Test für abhängige Stichproben nicht signifikant.

$\tau = 0,38$ $t_{0,05;3} = 3,182$, also ist $\tau < t$, und somit ist die Veränderung nicht signifikant.

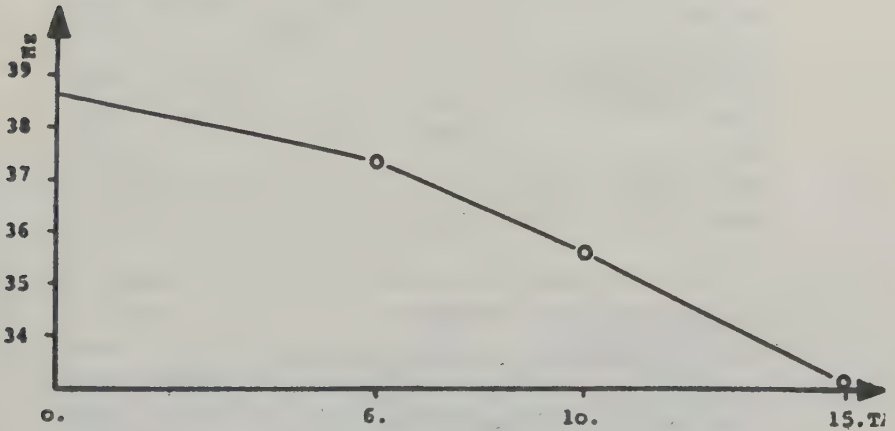


Abb. 3.18: Computer-EEG Auswertung α -Wellenbereich
Veränderung der Mittelwerte $n = 4$ im α -Wellenbereich

Auch die Gesamtleistung hatte unter Roliprambehandlung abgenommen. Der Mittelwert lag am Tag 0 bei 7,2 Hz und am Tag 15 bei 4,6 Hz.

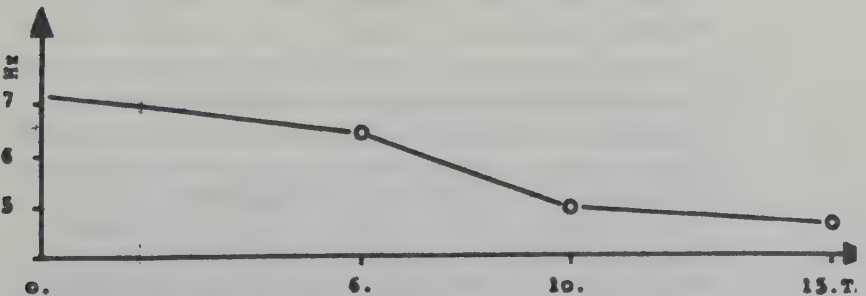


Abb 3.19: Computer-EEG Gesamtleistung

3.2.4 Zusammenfassung

Es wurden 5 Patienten mit akuter schizophrener Symptomatik untersucht. 4 Patienten konnten mindestens 15 Tage lang mit Rolipram behandelt werden.

Die meistgegebene Dosis lag zwischen 6 und 11mg/die. An unerwünschten Begleitwirkungen traten hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden auf (signifikant nach dem Q-Test aus dem AMP-System). Weiterhin wurde über vegetative Beeinträchtigungen geklagt.

Bei dem GAS und BPRS Testverfahren gab es jeweils tendenzielle Besserungen, die jedoch nicht signifikant waren.

Prolaktinspiegelbestimmungen wurden nur bei 2 Patienten durchgeführt, wobei es in einem Fall zu einem erheblichen Prolaktinanstieg kam.

Weitere Laborparameter änderten sich unter Rolipram nicht. Die Computer-EEG Ableitung zeigte eine Verlangsamung im α -Wellenbereich.

3.2.5 Beantwortung der Fragestellung

1. Hat Rolipram eine antipsychotische Wirkung?

Aus dem GAS-, BPRS- und AMP-Testverfahren ließ sich eine antipsychotische Wirkung erkennen.

2. Wie ist die Verträglichkeit, wie die Nebenwirkungen?

Es traten erhebliche gastrointestinale vegetative Nebenwirkungen auf, die sogar bei 2 Patienten zum Abbruch führten.

3. Ist die Dosis geeignet?

Die Dosis 15mg/die hat sich nicht bewährt. Es traten Nebenwirkungen auf, die zur Dosisreduktion auf 6 - 11 mg/die zwangen.

4. Wie werden biochemische und physiologische Parameter beeinflusst?

Es kam zu einer Verlangsamung im α -Wellenbereich bei der Computer-EEG Auswertung. Ein Prolaktinanstieg konnte auch verzeichnet werden. Diese Bestimmung erfolgte aber nur bei 2 der 5 Patienten und ist daher nur bedingt aussagekräftig.

5. Welche weiteren Untersuchungen sind zu empfehlen?

Weitere klinische Untersuchungen sind mit dieser Substanz nicht sinnvoll.

3.3 Die Wirkung des Piperidinderivats FQ auf schizophrene Syndrome

3.3.1 Einleitung

FQ ist ein 4,4 disubstituiertes Piperidinderivat, stammt also aus einer chemischen Gruppe, zu der zentral wirksame Analgetika wie Meperidin gehören. Im Tierversuch charakterisiert sich FQ durch analgetische Effekte, eine gewisse Morphinähnlichkeit, ferner durch muskelrelaxierende Wirkung und einen starken peripheren Serotonin-Antagonismus. Zur Zeit wird FQ nur noch als Schlafmittel weiter untersucht, nachdem in polygraphischen Schlafstudien an gesunden Probanden eine Vermehrung des Tiefschlafes und eine Reduktion der Schlafunterbrüche beobachtet wurde.

Folgende Überlegungen veranlassen nun zu dem Vorschlag, die versuchsweise Anwendung von FQ bei halluzinierenden, schizophrenen Patienten durchzuführen.

a) Chemie: FQ ist ein 4,4 disubstituiertes Piperidinderivat. Auch Haloperidol und weitere neuroleptisch wirksame Butyrophenone stammen ursprünglich aus dieser Gruppe. Butyrophenone sind stark wirksame Dopamin-Antagonisten in verschiedenen Hirnstrukturen. Nach der heutigen Meinung sei eine dopaminantagonistische Wirkung im mesolimbischen System genügend für eine klinisch in Erscheinung tretende antipsychotische Wirkung.

b) Pharmakologie: FQ wirkt - im Unterschied zu den Butyrophenonen - nicht Apomorphin-antagonistisch, zumindest nicht bei Mäusen (andere Spezies wurden nicht untersucht). Eine klassische neuroleptische Wirkung, mit extrapyramidalen Nebenwirkungen, ist also bei FQ nicht zu erwarten und trat klinisch in den bisher geprüften Dosen auch nicht auf. Dagegen wirkt FQ im Tierversuch muskelrelaxierend und antikonvulsiv, kommt also im Wirkungsbild eher den Benzodiazepinen nahe.

c) Serotoninerge Wirkung: Im Tierversuch ist FQ ein peripherer Serotonin-Antagonist; daneben bestehen Hinweise auf zentrale Serotonin-antagonistische Effekte (5-HTP-induziertes Kopfschütteln und Tremor bei der Maus). Die SWS-Vermehrung

beim Menschen weist ebenfalls auf zentrale serotoninerge Effekte hin, wobei unklar ist, ob und in welchen Hirnbe-
reichen ein Agonismus oder ein Antagonismus anzunehmen ist.

d) Morphin-Ähnlichkeit: Nach der Hypothese von Douglas (30, 1975 p. 619) muß von Morphin eine Serotonin-agonistische Wirkung, mindestens in gewissen Hirnstrukturen, angenommen werden (Stimulation serotoninerger Raphe-Neuronen und eine daraus folgende "Hemmung oder Fernhaltung des nozizeptiven, sensorischen inputs"). Andererseits besitzt Morphin antipsychotische Effekte, wurde aber wegen anderer Nachteile als Antipsychotikum abgegeben (20).

e) Probandenstudie: Bei wachen Probanden führt FQ zu einer Prolaktinerhöhung, es senkt die Körpertemperatur und ruft ein für Neuroleptika typisches EEG-Profil hervor.

Hieraus wird die Hypothese aufgestellt, FQ könne aufgrund seiner zentralen serotoninergen Effekte antipsychotische Wirkung bei schizophrenen Patienten entfalten.
Die Entscheidung, ob sich diese Substanz als Antipsychotikum eignet, kann nur im klinischen Versuch fallen.

3.3.2 Fragestellung

Nach Abschluß der Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Hat das Medikament antipsychotische Wirkung?
- b) Wie ist die Verträglichkeit bzw. welche Nebenwirkungen treten auf?
- c) Welche Dosis ist zur Behandlung ausreichend?
- d) Wie ist die Beeinflussung biochemischer Parameter?
- e) Welche zukünftigen Untersuchungen sind noch zu empfehlen?

3.3.3 Material und Methoden

Die Pilotstudie sollte an drei stationären Patienten durchgeführt werden.

Einschlußkriterien

- schizophrene Patienten mit akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik
- Erstmanifestation und auch Exacerbation bei chronischer Erkrankung
- vorbehandelte und unvorbehandelte Patienten.

Ausschlußkriterien

Es galten die üblichen Ausschlußkriterien (siehe DL-Studie).

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte 20 Tage betragen. Ein Abbruch konnte bei Unwirksamkeit oder unerwünschten Wirkungen vorgenommen werden.

Dosierung und Zusatzmedikation

FQ konnte in Tabletten zu 100 mg verabreicht werden. Begonnen wurde mit 3 x 100 mg/die; nach Bedarf war eine rasche Steigerung auf vorläufig 1000 mg/die möglich.

Untersuchungsinstrumente

Zur Beantwortung der obengenannten Fragestellungen wurden folgende Untersuchungen angestellt:

- AMP Bogen 3 und 4 an den Tagen 0, 2, 5, 10, 15, 20
- BPRS an diesen Tagen
- EEG an den Tagen 0, 10, 20
- übliche Blutroutine und Urinuntersuchung an den Tagen 0, 10, 20
- Gewichtskontrolle wöchentlich
- Prolaktinbestimmung im Serum an den Tagen 0, 10, 20

Patientenpopulation der FQ-Studie

Es wurden drei Patienten im Alter von 23, 40 und 48 Jahren behandelt. Die beiden älteren Patienten waren an einer Paraphrenie (paranoide Psychose im Involutionsalter ICD 297.2) erkrankt; der 23jährige Patient an einer katatonen Form einer schizophrenen Psychose ICD 295.2.

Die Ersterkrankung lag nur bei einem Patienten länger zurück (9 Jahre), die beiden anderen waren nur seit einem Jahr bzw. einem Monat erkrankt.

Patient	Geschlecht	Alter (a)	ICD	Krankheitsdauer (a)	Anzahl der stationären Aufenthalte
1	m	48	297.2	1	2
2	m	23	295.2	0,08	1
3	m	40	297.2	9	2

Tabelle 3.14 Patientenkollektiv

Neben dem psychopathologischen Befund war bei Patient 1 ein Kribbeln am ganzen Körper und starke Bauchschmerzen und bei Patient 2 ein Alkoholabusus seit mehreren Jahren zu erheben.

3.3.4 Ergebnisse

3.3.4.1 Kasuistik

Patient 1

Der 48jährige Patient war seit einem Jahr an einer paranoiden Psychose im Involutionalter ICD 297.2 erkrankt.

Bei dieser zweiten stationären Aufnahme zeigte er eine deutliche paranoide Symptomatik mit Wahnvorstellungen und Wahnwahrnehmungen sowie akustischen, olfaktorischen und haptischen Halluzinationen.

Sein formales Denken war gestört, und inhaltlich war sein Denken durch die diffuse Wahnsymptomatik stark beeinträchtigt. Weiterhin hatte er körperliche Beschwerden, wie starke Bauchschmerzen und Kribbeln am ganzen Körper.

Die FQ-Behandlung erfolgte 16 Tage lang.

Zwei Tage vor Beginn der Studie wurde der Patient mit Diazepam (20 und 40mg) behandelt. Dadurch konnte bereits eine Besserung des Unruhezustandes und der körperlichen Beschwerden erreicht werden.

Verlauf der FQ-Medikation:

Bis zum Tag 6 war die Wahndynamik weiterhin angestiegen. Am Tag 16 war noch keine Besserung des paranoid-halluzinatorischen Zustands eingetreten. Die körperlichen Beschwerden hatten sich etwas gebessert. Dieser Befund führte am Tag 16 zum Abbruch der Studie.

Eine Zusatzbehandlung erfolgte nicht. Die Weiterbehandlung wurde langfristig mit Perazin durchgeführt. Darunter trat eine deutliche Besserung ein.

Patient 2

Der 23jährige Patient war seit vier Wochen durch Symptome einer katatonen Schizophrenie ICD 295.2 auffällig.

Bei der Aufnahme war er stuporös. Seine Hauptsymptomatik bestand aus illusionären Verkennungen, Wahneinfällen, Verfolgungswahn, imperativen akustischen Halluzinationen und Denkhemmung. Seine Stimmung war depressiv. Die Ich-Identität war erheblich gestört.

Anamnestic war ein Alkoholabusus seit mehreren Jahren zu erfragen.

Mit FQ wurde vier Tage behandelt.

Verlauf: Unter dieser Medikation wurde der Patient zusehens stuporöser und gespannter; es imponierte ein katatonisches Syndrom. Ein starker Erregungszustand veranlaßte zum Abbruch des Versuchs.

Es wurde mit Haloperidol weitertherapiert (4 x 10mg/die). Fünf Tage nach Beginn mit Haloperidol war der Patient deutlich lockerer und entspannter.

Patient 3

Seit 9 Jahren war der 40jährige Patient an einer paranoiden Psychose ICD 297.2 erkrankt. Zur Zeit der FQ-Studie war er zum zweiten Mal in stationärer Behandlung. Bei der Aufnahme war sein Denken in hohem Maße inkohärent. Konkrete Größenideen standen im Vordergrund. Sein Affekt war ängstlich erregt, bedingt durch starken Beeinträchtigungswahn. Psychomotorisch war er sehr unruhig. Er gab weiterhin optische und olfaktorische Halluzinationen an.

Die FQ-Medikation erhielt er 17 Tage.

Verlauf: Nach fünf Tagen war er unverändert inkohärent im Denken. Er halluzinierte und hatte ein ausgebautes Wahnsystem.

Am Tag 10 war sein Befinden deutlich verschlechtert. Er war zunehmend wahnhaft und psychomotorisch erregt. Auch entwickelte er hypochondrische Züge. Die Größenideen gab er jedoch nicht mehr an.

Am Tag 14 herrscht immer noch dieses Zustandsbild vor.

Ab Tag 15 erfolgte dann die Haloperidol-Medikation; darunter besserte sich das psychische Befinden. Halluzinationen traten nur noch vereinzelt auf.

3.3.4.2 Medikation

Dosierung

Bei Patient 1 und 2 wurde vorschriftsmäßig mit 100mg begonnen und dann langsam gesteigert. Die Gesamtdosis wurde auf vier Gaben verteilt.

Bei Patient 3 lag die Anfangsdosis bereits bei 300mg. Bis zum Tag 13 wurde schrittweise auf 1000mg erhöht. Während der Zusatzmedikation von Haloperidol wurde die FQ-Dosis reduziert.

Patient 1:

Behandlungstag	1	2-4	5	6-16
Gesamtdosis/die	100	500	900	1000

Patient 2:

Behandlungstag	1	2	3	4
Gesamtdosis/die	100	300	500	300

Patient 3:

Behandlungstag	1-6	7	8	9	10	11-13	14-15	16	17
Gesamtdosis/die	300	400	500	600	700	800	1000	700	400

Tabelle 3.15 FQ-Dosierung (Dosisangaben in mg)

...

Vorbehandlung

- Patient 1 wurde zwei Tage vor Beginn der FQ-Medikation mit 20mg und einen Tag zuvor mit 40mg Diapepam behandelt.
- Patient 2 erhielt keine Vorbehandlung.
- Patient 3 erhielt am Vortag eine Kapsel DHE Dihydroergotamin

Zusatzmedikation

- Patient 1 und 2 benötigten keine Zusatzmedikation.
- Patient 3 erhielt während der ganzen Studie täglich zwei Kapseln Dihydroergotamin und an den Tagen 15 - 17 zusätzlich 50gtt Haloperidol

Nachbehandlung

- Patient 1 wurde mit Haloperidol nachbehandelt und nach 5 Tagen entlassen.
- Patient 2 wurde mit 40mg Haloperidol und 150mg Laevomepromazin nachbehandelt.
- Patient 3 bekam nach der Studie 10mg Haloperidol und Biperiden.

3.3.4.3 Abbruchgründe

- Patient 1: Der Abbruch erfolgte am Tag 16, nachdem sich keine Besserung der Symptomatik eingestellt hatte.
- Patient 2: Er wurde nach dem vierten Behandlungstag aus der Studie genommen. Es trat eine katalone Symptomatik auf. Außerdem bekam er starke Erregungszustände.
- Patient 3: Wegen Verschlechterung seines Zustandsbildes wurde FQ nach dem 17. Behandlungstag abgesetzt.

3.3.4.4 Auswertung der Skalen BPRS und AMP

BPRS-Auswertung

Patient	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10	Tag 15
1	61	48	44	44	50
2	55	59	78!		
3	57	66	67!		

Tabelle 3.16 BPRS Gesamtrohwerte

Faktorenanalytische BPRS-Auswertung

Patient 1:

	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10	Tag 15
ANDP	20	22	13	16	17
ANER	5	6	6	4	6
THOT	15	7	11	11	11
ACTV	10	6	5	8	9
HOST	12	7	7	4	8

Patient 2:

	Tag 0	Tag 2	Tag 5
ANDP	10	11	13
ANER	10	14	13
THOT	26	27	26
ACTV	8	8	12
HOST	3	6	3

Patient 3:

	Tag 0	Tag 2	Tag 5
ANDP	11	11	14
ANER	9	11	15
THOT	18	17	19
ACTV	4	8	15
HOST	13	12	15

Tabelle 3.17 BPRS-Faktorenwerte

ANDP = Angst / Depression ACTV = Aktivierung

ANER = Anergie

HOST = Feindseligkeit / Mißtrauen

THOT = Denkstörung

Nach der Brief-Psychiatric-Rating-Scale besserte sich nur Patient 1 (um 11 Punkte $\hat{=}$ 18 %).

Patient 2 und 3 verschlechterten sich.

Patient 2 um 23 Punkte $\hat{=}$ 41,8 %, Patient 3 um 10 Punkte $\hat{=}$ 17 %.

Faktorenanalytisch besserte sich Patient 1 im Bereich Angst/Depression, Denkstörung und Feindseligkeit/Mißtrauen. Patient 2 und 3 verschlechterten sich im erstgenannten Gebiet und blieben in den anderen beiden weitgehend unverändert.

Eine starke Verschlechterung trat bei Patient 2 und 3 auf dem Gebiet Aktivierung ein.

...

AMP-Auswertung

Die mittels des AMP-Bogens (Bogen 3 und 4) dokumentierten psychopathologischen und somatischen Symptome werden hier für jeden einzelnen Patienten descriptiv bearbeitet. Die Symptomauswahl bezog sich auf die Beschwerden des ersten Untersuchungstages. Dann wurde eine eventuelle Änderung dieser Symptomatik beschrieben. Zur einfacheren Darstellung wurden für die Ausprägungen der Symptome Zahlenwerte verteilt:

- 0 bedeutet "nicht vorhanden"
- 1 bedeutet "leicht ausgeprägt"
- 2 bedeutet "mittel ausgeprägt"
- 3 bedeutet "schwer ausgeprägt".

Dazu folgende Tabellen:

Patient 1

Psychischer Befund	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10	Tag 15
Konzentrationsstörungen	2	2	1	1	1
Inkohärentes Denken	1	0	1	0	0
Hypochondrie	3	1	1	1	2
Wahrnehmung	2	1	1	2	2
Geruchs-, Geschmackshall.	2	1	2	1	2
Stör. d. Ichidentität	1	0	1	1	1
Stör. d. Vitalgefühle	3	3	2	2	2
Insuffizienzgefühle	3	3	2	2	2
Antriebshemmung	1	1	0	0	1
Somatischer Befund					
Schlafstörung	3	2	1	2	3
Appetitverminderung	2	2	2	0	2
Obstipation	1	0	0	1	1
Hitzegefühl	2	0	0	0	1

Patient 2				Patient 3		
Psychischer Befund	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 0	Tag 2	Tag 5
Konzentrationsstörungen	1	1	1	2	0	0
Inkohärentes Denken	0	0	0	"	=	=
Wahrnehmung	3	2	3	3	3	3
Akust.Halluzinationen	2	2	3	3	3	2
Optische Halluzinat.	2	2	2	3	3	2
Körperföhlstörungen	1	2	0	3	3	3
Antriebssteigerung	-	-	-	2	1	1
Motorische Unruhe	-	-	-	2	2	2
Antriebshemmung	1	2	3	-	-	-
Stör.d.Ichidentität	3	3	3	-	-	-
Gedankenausbreiten	3	2	1	-	-	-
Somatischer Befund	unauffällig					
Schlafstörungen				2	1	2
Appetitverminderung				1	0	2

Tabelle 3.18 AMP-Symptome

Wegen der geringen Patientenzahl ist hier eine statistische Auswertung nicht möglich. Es wurden für jeden Patienten wichtige Anfangssymptome (Tag 0) herausgegriffen und deren Verlauf beobachtet.

Patient 1: Unter der Behandlung ging kein Symptom völlig zurück. Lediglich Konzentrationsstörungen, Hypochondrie, Störungen der Vitalgefühle, Insuffizienzgefühle besserten sich leicht. Insgesamt waren diese Symptome nach Abbruch immer noch vorwiegend "mittel ausgeprägt".

Patient 2: Die akustischen Halluzinationen nahmen zu; ebenfalls die Antriebshemmung. Aggressionstendenzen kamen unter der Therapie auf. Das Gedankenausbreiten ließ nach. Die Körperföhlstörungen konnten beseitigt werden.

Patient 3: Die Konzentrationsstörungen legten sich unter FQ-Medikation gänzlich. Leichte Besserung zeigte die halluzinatorische Symptomatik. Auch die Antriebssteigerung ließ

etwas nach. Bei der Wahrnehmung und der motorischen Unruhe ließ sich keine Besserung erzielen. Das inkohärente Denken verschlechterte sich eher.

3.3.4.5 Physikalische und chemische Untersuchungsergebnisse

- Bei allen drei Patienten wurden normale EKGs und EEGs abgeleitet.
- Bei Blutdruck und Pulsfrequenz traten bei Patient 1 und 3 erhebliche Schwankungen in fast täglichem Wechsel auf. Patient 1 hatte systolische Blutdruckwerte wechselnd zwischen 150 und 120 mmHg und eine Pulsfrequenzspanne von 72 bis 104 Schlägen/min.
Patient 3: Sein systolischer Blutdruck bewegte sich zwischen 140 und 85 mmHg und der Puls zwischen 48 und 72. Eine tendenzielle Zu- oder Abnahme der Blutdruck- bzw. Pulsfrequenz im Verlauf der Studie war nicht zu erkennen.
- Gewichtskontrollen ergaben bei Patient 1 keine Änderung, bei Patient 3 war der Untersuchungszeitraum zu kurz, um eine Aussage machen zu können (4 Tage), und Patient 2 nahm 1,5 kg zu.
- Blut und Urinstatus war bei den drei Patienten unauffällig. Es kam zu keiner Veränderung des Blutbildes oder der Leberwerte.

3.3.4.6 Unerwünschte Begleitwirkungen

Patient 1 und 3 hatten sehr unruhige Puls- und Blutdruckverläufe.

Weitere Begleitwirkungen traten nicht auf. Es kam lediglich zu Verschlechterungen schon bestehender Symptome. So bei Patient 2 zu einer Zunahme des stuporösen Bildes und zu Erregungszuständen.

Die psychomotorische Erregung bei Patient 3 verstärkte sich unter FQ-Therapie.

Extrapyramidale Begleitwirkungen entwickelten sich in keinem Fall dieser Studie.

3.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Es wurden drei schizophrene Patienten mit akuter paranoid halluzinatorischer Symptomatik mit FQ behandelt.
- Kein Patient erhielt das Medikament - wie vorgesehen - 20 Tage lang.
- Abbrüche erfolgten an den Tagen 4, 16 und 17.
Gründe waren: keine Besserung, Auftreten starker Erregungszustände mit katatonen Symptomatik, Verschlechterung des Zustandsbildes.
- Es wurde bei jedem Patienten verschieden dosiert.
Einmal hohe Dosis mit niedriger Anfangsdosierung, einmal hohe Dosis mit hoher Anfangsdosierung und einmal insgesamt niedrige Dosierung.
- Die BPRS-Auswertung ergab eine leichte Besserung und zwei deutliche Verschlechterungen der psychopathologischen Befunde.
- Die AMP-Auswertung zeigte bei zwei Patienten eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit; ansonsten ließ sich kein positiver therapeutischer Effekt erkennen.
- Unerwünschte Wirkungen: Es kam bei zwei Patienten zu Erregungszuständen und zu sehr unstillen RR- und Pulskurven. Extrapyramidale Nebenwirkungen traten nicht auf.

3.3.6 Beantwortung der Fragestellungen

- Ad A: Hat das Medikament antipsychotische Wirkung?
In dieser klinischen Studie zeigte FQ keine antipsychotische Wirkung. Dieses Ergebnis stützt sich auf die klinische Beurteilung, die Abbruchgründe, die BPRS- und AMP-Auswertung.
- Ad B: Wie ist die Verträglichkeit bzw. welche Nebenwirkungen treten auf?
Es kam zu Erregungszuständen, Blutdruck- und Pulsunregelmäßigkeiten traten auf.
- Ad C: Wie ist die Beeinflussung biochemischer Parameter?
Serumprolaktinspiegel wurden nicht bestimmt.
- Ad D: Welche zukünftigen Untersuchungen sind noch zu empfehlen?
Da das Medikament in dieser Studie keine Wirksamkeit erkennen

ließ, und da es nicht möglich war, einen Patienten über den vorgesehenen Untersuchungszeitraum mit FQ zu behandeln, sind nach diesen Ergebnissen weitere klinische Erprobungen nicht anzuraten.

3.4. Die Wirkung von Valproinsäure auf schizophrene Syndrome

3.4.1 Einleitung

Ausgehend von der Hypothese, daß bei der Schizophrenie eine Überaktivität von Dopamin-Neuronen vorliegt und diese einer hemmenden Kontrolle GABAerger Neuronensysteme unterliegen, erschien es wichtig zu prüfen, ob eine medikamentös induzierte GABA-Erhöhung klinisch der Wirkung von Neuroleptika entspricht. Die ersten Versuche, schizophrene Syndrome mit Para-Chlor-Phenyl-GABA (Baclofen) anzugehen, brachten keine eindeutigen Ergebnisse (9).

Die Valproinsäure, als Inhibitor der GABA-Transaminase und Succinylsemialdehyddehydrogenase bekannt, wurde bereits teilweise erfolgreich in der Behandlung dyskinetischer Syndrome eingesetzt. Aus diesem Grunde erschien es naheliegend, die Wirkung der Valproinsäure auf schizophrene Syndrome zu untersuchen.

3.4.2 Material und Methoden

In einer offenen Pilotstudie (Phase II) wurden zehn stationäre, nicht erregte Patienten mit akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik 20 Tage lang mit Valproinsäure bis 2100 mg/die behandelt. Es handelte sich um 3 Männer und 7 Frauen; Durchschnittsalter 35,9 Jahre, mittlere Dauer der Erkrankung 5,9 Monate.

Als Ausschlusskriterien galten körperliche Krankheiten, Schwangerschaft und Defektzustände.

Bei der Hälfte der Patienten handelte es sich um den wiederholten Schub der Erkrankung.

Acht Patienten waren neuroleptisch unvorbehandelt; zwei Patienten erhielten vor der Studie ein Neuroleptikum in niedriger Dosierung über je eine Woche.

Dosierung von Valproinsäure: Die Valproinsäure (Convulex)[®] wurde in Kapseln zu 300mg angeboten. Es wurde schleichend begonnen, und zwar im Schnitt mit einer Kps. Am 5. Tag war eine durchschnittliche Dosis von etwa 1700mg/die, am 10. Tag von 2000mg/die erreicht. Wegen unerwünschten Medikamentenwirkungen,

wie Übelkeit und Erbrechen um den 10. Tag sowie aufgetretenen EEG-Veränderungen mußte die Dosis danach individuell angepaßt werden.

Patientenpopulation:

Paranoid-halluzinatorische Syndrome ICD(9) 295.3 N=10

Geschlecht	3 männl., 7 weibl. Patienten
Alter (in Jahren)	Durchschnitt: 35,9
Alter bei Ersterkrankung	Durchschnitt: 33,7
Dauer der Erkrankung in Monaten	Durchschnitt: 5,9
Vorbehandlung	8 keine, 2 mit Neuroleptika ca. 1 Wo.
Entlassung n.Behandlung mit Neuroleptika in Wochen	Durchschnitt: 5,5

Tabelle 3.15: Patientengut

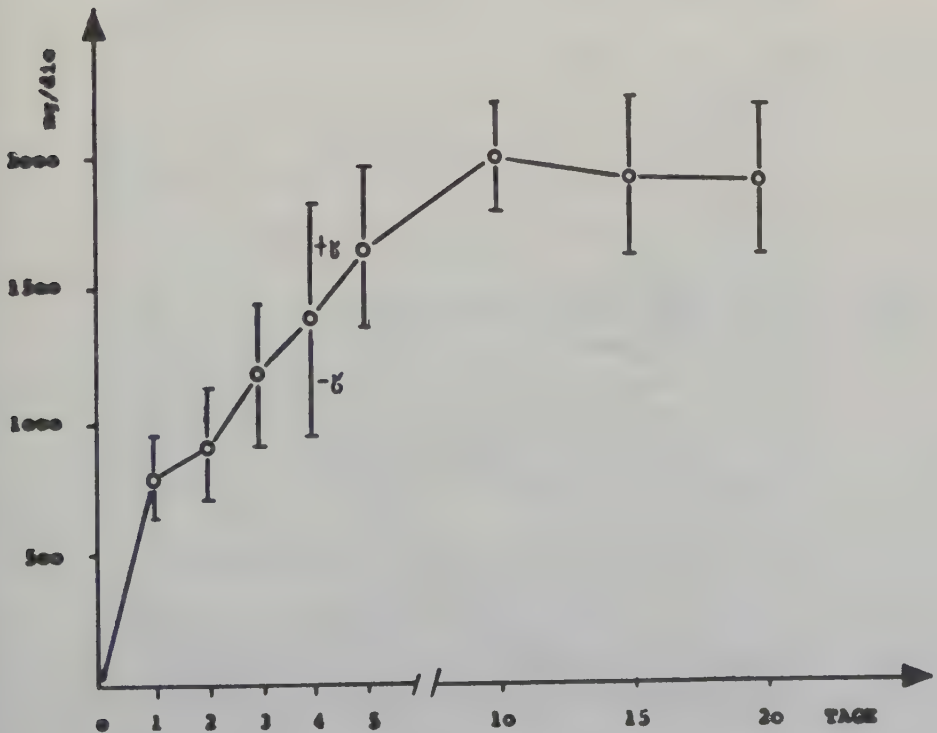


Abb.3.20: Valproinsäuredosierung n=10 Patienten

Die Psychopathologie wurde mit Hilfe der Ratingscales AMDP und BPRS untersucht.

An Sonderuntersuchungen erfolgten: übliche Laborroutine, Blutdruckmessungen, EEG, EKG, HVA- und GABA-Bestimmungen im Liquor. Lumbalpunktionen wurden bei allen Patienten morgens zwischen 9 und 11h in sitzender Stellung nach einer Nüchternheit von 12 Stunden abgenommen.

3.4.3 Ergebnisse

3.4.3.1 Abbrüche

Drei Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Wegen Verweigerung der Medikation bei gleichbleibender Symptomatik, bzw. wegen Verschlechterung wurde bei zwei Patienten die Studie abgebrochen. Bei einem weiteren Patienten mußte die Medikation wegen eines deliranten Zustandes abgesetzt werden.

3.4.3.2 AMP- und BPRS-Auswertung

Nach Abschluß der Studie zeigten 6 Patienten eine Besserung der Symptomatik; ein Patient blieb unverändert.

Die verbleibenden 3 Patienten wurden vorzeitig aus der Studie genommen (s.o.).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Kochran-Test.

1. BPRS-Auswertung:

Der BPRS Gesamtscore war nicht signifikant gebessert. Die Hauptveränderung war in den ersten 5 Tagen, gefolgt von geringerer Besserung während der restlichen Tage. Die Auswertung auf der Syndromebene Angst, Anergie und Aktivierung ließ ebenfalls keine signifikante Besserung erkennen. Nur die Denkstörungsrückbildung zeigte einen deutlich günstigen Verlauf.

2. AMP-Auswertung:

Aus dem AMP-System wurden Daten auf der Einzelsymptomebene statistisch nach Kochran ausgewertet.

Auf die paranoid-halluzinatorische Symptomatik ließ sich ein therapeutischer Effekt deutlich erkennen. Die Symptome Inkohärenz und Stimmenhören zeigten auf dem 5 %-Niveau eine sig-

nifikante Besserung; ebenfalls gebessert war das Symptom Wahneinfall auf dem 1 %-Niveau (signifikant).

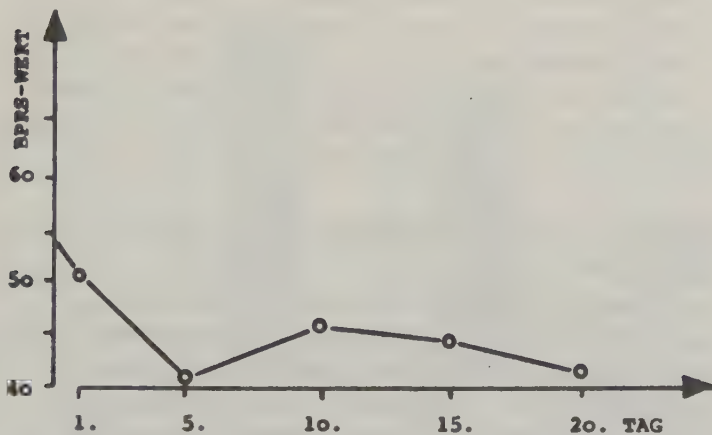


Abb. 3.21: BPRS-Gesamtscore

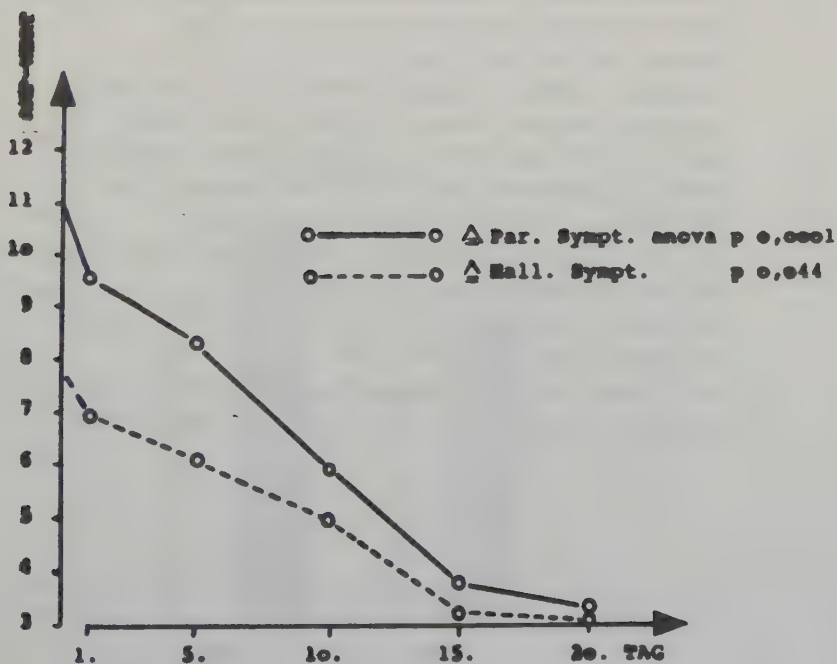


Abb. 3.22 AMP Paranoide Symptomatik / Halluzinatorische Symptome

3.4.3.3 Unerwünschte Medikamentenwirkung

- Bei 4 Patienten trat zwischen dem 6. und 10. Tag Übelkeit auf.
- In 4 Fällen wurden EEG-Veränderungen registriert, die alle passager um den 10. Tag auftraten und um den 20. Tag, bei fortgesetzter Medikation, bereits verschwunden waren. Es handelte sich um abnorme Vermehrung der Delta- und Theta-Aktivität.
- Extrapiramidale Wirkungen traten nicht auf.

3.4.3.4 Biochemische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Valproinsäure

Da die Dopaminhypothese der Schizophrenie eine Beteiligung gabaerger Neurone vermuten läßt, sind Substanzen von besonderem Interesse, die in den GABA-Stoffwechsel eingreifen. Valproinsäure gehört zu den wenigen klinisch verfügbaren Substanzen, die den GABA-Katabolismus beeinflussen sollen. Obwohl dieser Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt ist, konnte in Tierversuchen nach systematischer Gabe ein Anstieg des GABA-Spiegels im Gehirn gefunden werden (77).

Um zu prüfen, inwieweit unter klinischen Bedingungen sich Änderungen im GABA- und Dopaminstoffwechsel unter Valproinsäuregabe abspielen, wurden die Konzentrationen von GABA, cGMP, cAMP, HVA und Prolaktin im Liquor bestimmt. GABA wurde mit der GC/MS-Methode, cAMP, cGMP und Prolaktin mit einem Radioimmunoassay und HVA fluorimetrisch bestimmt.

Nach 20-tägiger Valproinsäuregabe wurde ein deutlicher Anstieg von GABA und cAMP im Liquor beobachtet (58).

Während HVA, cGMP eine leichte Anstiegstendenz zeigten, blieb die Prolaktinsekretion unbeeinflußt.

Die folgenden Abbildungen zeigen diese Konzentrationsänderungen, ausgewertet mit Hilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben.

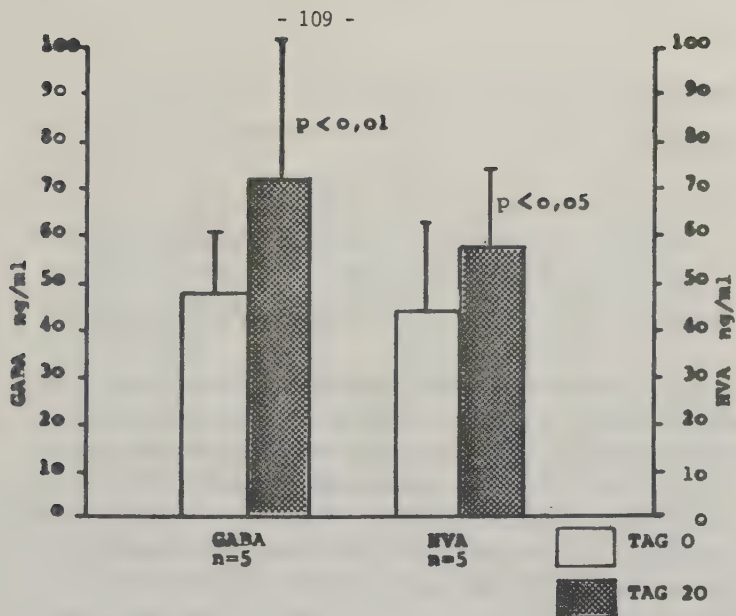


Abb. 3.23: GABA und HVA Konzentrationen vor und am 20. Tag der Valproinsäurebehandlung

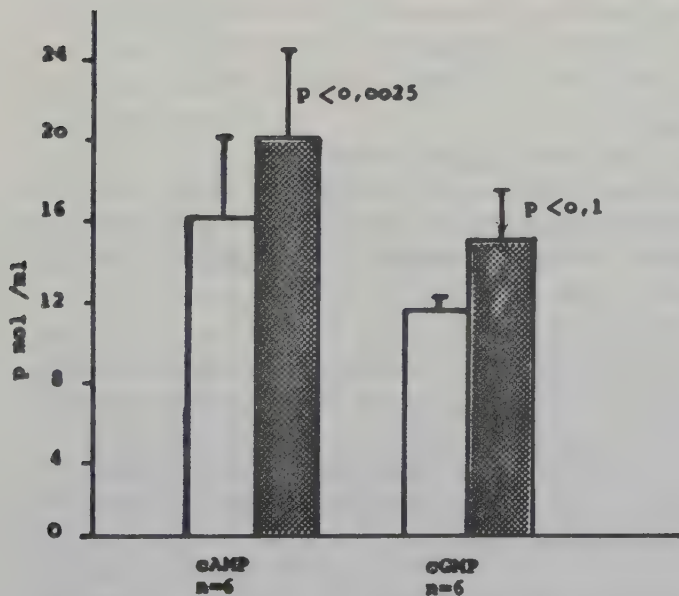


Abb. 3.24: cAMP und cGMP Konzentrationen

4. DISKUSSION

4.1 Zetidoline

4.1.1 Diskussion der klinischen Zetidoline-Studie

Die Ergebnisse der klinischen Zetidoline-Untersuchung sollen in bezug auf die Fragestellung zunächst diskutiert werden.

a) Frage I: Hat Zetidoline eine Wirkung auf produktiv psychotische Symptomatik?

Im Rahmen einer frühen Phase-II-Studie(56) wurden 15 Patienten mit der Substanz Zetidoline behandelt. Lediglich drei der 15 Patienten konnten den Untersuchungszeitraum von 28 Tagen absolvieren. Bei acht Patienten mußte die Studie auf Grund von ungenügender antipsychotischer Wirksamkeit vorzeitig beendet werden. Zwei der drei Patienten, die 28 Tage mit Zetidoline behandelt wurden, zeigten eine Besserung der psychopathologischen Symptomatik.

Zur Dokumentation der Psychopathologie wurden die Fremdbeurteilungsskalen GAS, BPRS, CGI sowie der AMP-Bogen für den psychischen Befund herangezogen. Drei Patienten zeigten in diesen Beurteilungen übereinstimmend eine Besserung ihrer Befunde (bei einem weiteren Patienten war eine geringe Besserung zu verzeichnen).

Drei Punkte fallen bei diesen drei Patienten auf:

1. Diagnose

Zwei von ihnen waren an einer Hebephrenie erkrankt.

Zetidoline wirkte sich deutlich positiv auf ihre Antriebsstörungen aus (siehe ACTV-Score der BPRS-Auswertung). Man kann vermuten, daß Zetidoline eine besondere Wirksamkeit bei hebephrenen Formen der Schizophrenie hat.

2. Kurze Krankheitsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der drei Patienten betrug 1,75 Jahre. Alle Patienten waren zum ersten Mal in stationärer Behandlung. Es handelte sich also bei keinem um einen chronischen Fall mit häufig zuvor aufgetretenen Krankheitsepisoden, bei dem eine neuroleptische Therapie nicht so erfolversprechend wäre, wie bei akuten Fällen.

Alle Patienten waren bei der Aufnahme produktiv psychotisch, was ebenfalls ein gutes Ansprechen auf Neuroleptika begünstigt (4, 27).

3. Geringes Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter betrug 24,6 Jahre.

Dieser Punkt steht mit Punkt 1 in Zusammenhang; hebephrene Formen der Schizophrenie kommen häufiger bei Jugendlichen vor (76 S.174).

Die Ergebnisse der Zetidoline-Untersuchung in der vorliegenden Dosierung ergaben im Hinblick auf die antipsychotische Potenz von Zetidoline keine Vorzüge gegenüber gebräuchlichen Neuroleptika. In der angewandten Dosierung war Zetidoline weit weniger wirksam als Haloperidol. Zetidoline ist - wenn überhaupt - nur in Dosierungen über 100mg antipsychotisch wirksam. Haloperidol zeigt bereits in Dosierungen von 5 - 8mg/die eine erwünschte Wirksamkeit.

Die Nachbehandlung zeigt, daß acht der 15 Patienten mit Haloperidol oder Fluspirilene rasch gebessert werden konnten. Sechs Patienten ging es bei dieser Anschlußbehandlung nur allmählich besser. Über einen Patienten liegt keine Angabe vor. Sechs Patienten zeigten also auch unter Neuroleptika nach der Zetidoline-Medikation eine gewisse Therapieresistenz von meist drei Wochen.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, daß nur drei Patienten neuroleptisch vorbehandelt waren. Die anderen zwölf Patienten hatten also zu Beginn der Zetidoline-Behandlung keinen "Neuroleptikumspiegel". Diese Tatsache ist bei der Beurteilung der antipsychotischen Wirksamkeit von Zetidoline zu berücksichtigen, da man ja weiß, daß Neuroleptika einige Wochen benötigen, um ihren therapeutischen Effekt voll entwickeln zu können (64, 61, 11).

b) Frage II: Welche Begleitwirkungen hat Zetidoline?

1. Extrapyramidale Begleitwirkungen

Bei fünf der 15 Patienten trat ein Parkinsonsyndrom auf, das mit Biperiden behandelt werden mußte.

Die Webster- und Simpson-Rating-Scale verdeutlichten, daß um

den Tag zehn die extrapyramidale Symptomatik auftrat oder verstärkt wurde. Das Auftreten von extrapyramidalen Störungen spricht für den pharmakologischen Wirkungsmechanismus der Dopaminrezeptorblockade.

Man nimmt an, daß Neuroleptika in drei Hirnregionen Dopaminrezeptoren blockieren und man erklärt sich dadurch die unterschiedlichen Begleitwirkungen der Neuroleptikatherapie. Die verschiedenen Dopaminsysteme, die im Gehirn identifiziert wurden, sind (26, 14):

I. Das nigro-striatale System (größtes DA-System), das extrapyramidale Bahnen beeinflusst. Die Blockade in diesem System macht man für die extrapyramidalen Effekte der Neuroleptika verantwortlich.

II. Das cortische und mesolimbische System, das in engem Zusammenhang mit der Substantia nigra steht, wird als Wirkungsort der Neuroleptika auf die Psychopathologie angesehen.

III. Das tuberoinfundibuläre System, dessen DA-Neurone einen hemmenden Einfluß auf die Ausschüttung der Hypophysenvorderlappenhormone (Prolaktin) hat.

Zetidine scheint in allen drei Hirnregionen die DA-Rezeptoren zu blockieren.

Das Auftreten von extrapyramidalen Wirkungen ist zwar kein eindeutiger Index für die therapeutische Wirksamkeit einer Substanz, jedoch sieht man hier klinisch doch einen Zusammenhang (24).

Von den vier Patienten, deren Zustand sich in dieser Studie besserte, zeigten drei ein Parkinsonoid (drei der insgesamt fünf).

2. Veränderung des Plasmaprolaktinspiegels

Bei allen sieben Patienten, bei denen Prolaktinspiegel-Profile angefertigt wurden, kam es zu einem Anstieg des Prolaktins im Plasma, unabhängig davon, ob sich ihre Psychopathologie gebessert oder verschlechtert hatte. Bei drei Patienten ergab sich eine positive Korrelation zwischen Prolaktinanstieg und Besserung der Symptomatik.

Der Einfluß von Zetidine auf den Plasmaprolaktinspiegel

spricht erneut für eine Dopaminrezeptorblockade (61). Zu einer Prolaktinerhöhung kommt es, wenn der hemmende Effekt des tuberoinfundibulären Systems auf den Hypophysenvorderlappen durch dopaminerge Neurone direkt oder durch den aktivierenden Einfluß des Prolaktin-inhibitorischen Faktors (PIF), durch Dopaminrezeptorblockade der Neuroleptika, wegfällt (64, 62).

Klinisch hat sich gezeigt, daß es zu einem Prolaktinanstieg meist schon nach erstmaliger Gabe eines Neuroleptikums kommt, die antipsychotische Wirkung jedoch erst viel später eintritt (einige Wochen nach Therapiebeginn). Dieses Phänomen erklärt man sich durch einen kompensatorischen Anstieg der Dopaminsynthese und des Dopaminumsatzes durch einen feedback-Mechanismus vom synaptischen Rezeptor ausgehend (2). Dieser kompensatorische Anstieg des DA-Umsatzes legt sich nach einigen Wochen wieder (64). Es ist möglich, daß solange die Dopaminsynthese kompensatorisch erhöht ist, die Wirkung der Dopaminrezeptorblockade kompetitiv durch Dopamin selbst gehemmt wird (64).

Bei sechs der sieben Patienten war der Plasmaprolaktinwert bei der ersten Abnahme im Normalbereich. Dies entspricht einer Untersuchung von Meltzer (62), bei der sich zeigte, daß die Spiegel bei schizophrenen, unvorbehandelten Patienten gegenüber einem gesunden Vergleichskollektiv nicht erhöht sind.

Eine Patientin hatte zu Beginn der Zetidoline-Therapie bereits hohe Prolaktinwerte, die auf eine Vorbehandlung mit Haloperidol zurückzuführen waren. Selbst nach 10mg Zetidoline p.o. stieg dieser Spiegel immer noch beträchtlich.

Die Patienten, die hochdosiert mit Zetidoline behandelt wurden, zeigten einen höheren Prolaktinanstieg als die Patienten mit niedriger Dosierung, wobei Geschlechtsunterschiede hier nicht in Betracht kommen (61), da es sich bei allen sieben Patienten um Männer handelte.

Dieses Ergebnis spricht auch dafür, daß die höhere Dosierung stärker antipsychotisch wirksam ist, vorausgesetzt, daß eine maximale DA-Blockade für die klinisch optimale Wirkung nötig

ist und, daß die Blockade der DA-Neurone, die auf die Hypophyse wirken, auch die Blockade der DA-Neurone im mesolimbischen und mesocortischen System widerspiegelt (61).

3. Sedierende Wirkung von Zetidoline

Die benötigte sedierende Zusatzmedikation (Promethazin) bei sieben der 15 Patienten zeigte, daß Zetidoline nicht sedierend wirksam ist. Zwei weitere Patienten erhielten noch ein Schlafmittel.

4. Vegetative, gastrointestinale, kardiovaskuläre Wirkung

Zetidoline ist in bezug auf diese Befunde gut verträglich. Bestehende vegetative und gastrointestinale Beschwerden wurden durch Zetidoline zum Teil sogar positiv beeinflusst. Auf das Herz-Kreislauf-System zeigte Zetidoline keinen Einfluß.

c) Frage III: Welches ist die empfohlene Dosierung für die Behandlung von psychotischer Symptomatik?

Die Dosierung von Zetidoline war bis 60mg/die vorgesehen. Wegen der schlechten Ergebnisse bei den ersten acht Patienten (alles vorzeitige Abbrüche, fünf wegen ungenügender Wirkung oder Verschlechterung) setzte man die Dosis auf bis zu 160 mg/die hinauf. Von den hochdosierten Patienten konnten drei die Studie wie vorgesehen beenden; zwei von ihnen waren deutlich gebessert. Auch der dritte Patient mit deutlichem Therapieerfolg war in der Gruppe der hochdosierten Patienten. Man erreichte also mit 60 mg/die keine Besserung der psychopathologischen Symptomatik und es stellte sich heraus, daß eine Mindestdosis von 100 mg/die für eine antipsychotische Wirksamkeit erforderlich ist.

4.1.2 Beurteilung der Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung in Zusammenhang mit den Ergebnissen der Tierexperimente

a) Verhaltensphysiologische Tierexperimente

In den tierexperimentellen Untersuchungen hinsichtlich des Einflusses auf die Apomorphin- und Amphetaminwirkung sowie die Wirkung auf den bedingten Fluchtreflex nimmt Zetidoline

eine Zwischenstellung im Vergleich zu Haloperidol und Chlorpromazin ein, wobei es bezüglich der Hemmung der Apomorphin-Stereotypien fast an die Wirksamkeit von Haloperidol herankommt, in der Hemmung des Amphetamineffekts eher wie Chlorpromazin wirkt.

Janssen (43) untersuchte in einer umfangreichen Studie mit 40 Neuroleptika, ob man anhand von Tierversuchen (er untersuchte Ratten) die klinische Wirkung von Neuroleptika voraussagen kann. Er wendete unter anderem auch die bei Zetidoline herangezogenen Versuchsanordnungen an.

Sein Ergebnis war, daß zwei Präparate mit ähnlichem Wirkungsprofil im Tierversuch auch klinisch vergleichbare Wirkungen haben werden.

Bei Zetidoline konnte dieser Zusammenhang in der vorliegenden klinischen Studie nicht bestätigt werden. Die Besserung von acht Patienten bei der Weiterbehandlung mit Haloperidol und die zufriedenstellende Wirksamkeit von Zetidoline bei nur drei Patienten sprechen gegen eine vergleichbare Wirksamkeit von Zetidoline und Haloperidol in der Klinik, währenddessen die Substanzen im Tierversuch ähnlich stark wirkten.

b) Kataleptogene Wirkung von Zetidoline im Tierversuch

Die kataleptogene Wirkung von Zetidoline war weit geringer als die von Haloperidol und Chlorpromazin.

Dies läßt nach Bürki (12) eine geringere antipsychotische Potenz von Zetidoline am Patienten erwarten.

Der Schluß, daß dadurch die extra-pyramidalen Begleitwirkungen gemäßiger wären, ist trügerisch, da man ja, um eine antipsychotische Wirkung erzielen zu können, weit höhere Zetidoline- und Haloperidoldosen benötigt.

Ein Vorteil von Zetidoline gegenüber herkömmlichen Neuroleptika in bezug auf die extrapyramidalen Wirkungen hatte sich in der klinischen Erprobung nicht herausgestellt.

c) Einfluß auf den Dopaminstoffwechsel und den Prolaktinspiegel im Tierversuch

Sowohl die Erhöhung der Homovanillinsäure (HVA) im corpus striatum und cortex, als auch die Prolaktinerhöhung im

Plasma des Versuchstieres sprechen für eine Blockade der Dopaminrezeptoren oder für eine verringerte Reizübertragung im synaptischen Spalt durch ein funktionelles Dopamindefizit am postsynaptischen Rezeptor (64, 17, 74, 61, 45).

Die Erhöhung der HVA zeugt von einem erhöhten Dopaminumsatz, bedingt durch vermehrte DA-Synthese als Kompensation für den postsynaptischen Rezeptorblock und bedingt durch einen erhöhten Dopaminabbau (64, 14, 79, 59, 43, 1).

Der Prolaktinanstieg zeugt von einer unterbrochenen oder geminderten Reizübertragung an dopaminergen Neuronen im tubo-infundibulären System.

Diese Befunde gleichen denen der Neuroleptika der Butyrophenon- und Phenothiazingruppe und läßt somit auf einen gleichartigen Wirkungsmechanismus schließen.

Der HVA-Anstieg nach Zetidoline erfolgte rascher als der nach Haloperidol- oder Chlorpromazingabe und fiel auch schneller ab, was für eine schnellere Resorption und eine kürzere Halbwertszeit von Zetidoline spricht.

Der Einfluß von Zetidoline auf die Prolaktinspiegel beim Tier entspricht dem Einfluß auf das menschliche Endokrinium.

HVA-Bestimmungen wurden beim Menschen nicht durchgeführt.

4.1.3 Zusammenfassung

Zetidoline zeigte im Tierversuch ein Wirkungsprofil, das für eine schwächere Wirksamkeit als Haloperidol aber stärkere Wirksamkeit als Chlorpromazin sprach. Die kataleptogene Schwelle von Zetidoline lag bedeutend höher als die der beiden Vergleichssubstanzen, wovon man sich klinisch weniger extrapyramidale Begleitwirkungen erhoffte.

In der Erprobung am Patienten mußte festgestellt werden, daß Zetidoline weder den Vorstellungen bezüglich der Wirkung auf die Psychopathologie entsprach, noch die Hoffnungen auf eine geringere Beeinträchtigung durch unerwünschte Begleitwirkungen, speziell im extrapyramidal-motorischen Bereich, erfüllte.

Ergänzend sei noch gesagt, daß sich nach der Gesamtbeurteilung von Zetidoline herausgestellt hat, daß acht der 15 Patienten zu niedrig dosiert wurden, und daß Zetidoline hebephrene

Symptombilder gut zu beeinflussen scheint. In der durchgeführten Studie hatten nur drei Patienten eine hebephrene Symptomatik; eine Studie an ausschließlich hebephrenen Patienten in einer Dosierung über 100 mg/die wäre zu erwägen.

4.2 Rolipram

4.2.1 Charakterisierung von Rolipram

Rolipram ist ein neurotrop hochwirksamer Vertreter aus der neuartigen Stoffklasse dialkoxyphenyl-substituierter Pyrrolidone (neuropharmakologische Effekte treten bei der Ratte bereits ab 0,025mg/kg i.p. auf!).

Die Tierexperimente sprechen sowohl für eine neuroleptikumartige als auch im besonderen für eine antidepressive Wirkung von Rolipram. Die Untersuchung der antipsychotischen Wirkung war aus folgenden Gründen besonders interessant:

- a) neue chemische Struktur mit neuartigem Wirkungsmechanismus (Hemmung der Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt)
- b) keine Prolaktinstimulation beim Tier, dadurch erheblicher Unterschied zu bekannten Neuroleptika
- c) mögliches Fehlen klassischer Neuroleptikanebenwirkungen, etwa α -adrenolytischer oder anticholinergischer Natur.

4.2.2 Beurteilung der tierexperimentellen Ergebnisse

Im Tierversuch zeigte Rolipram neben den obengenannten Abweichungen ein neuroleptikumartiges Wirkungsprofil mit Hemmung der lokomotorischen Aktivität, Auftreten von Katalepsie, Hemmung der durch Apomorphin induzierten Stereotypien, Hemmung des bedingten Fluchtreflexes sowie Körpertemperatursenkung. Dieses ist auf das funktionelle Dopamindefizit am postsynaptischen Rezeptor durch die verminderte DA-Ausschüttung aus den präsynaptischen Vesikeln zurückzuführen.

Andere Befunde, wie das Auftreten von "head-twitches" und die Stimulation der Locomotorik sprechen für eine antidepressive Wirkung von Rolipram; eine Studie an depressiven Patienten ist in Bearbeitung.

4.2.3 Beurteilung der Ergebnisse an Probanden

Nach den Beobachtungen im Tierversuch wurde Rolipram an Probanden verabreicht. Sowohl die Annahme, daß Rolipram keinen Einfluß auf die Prolaktinsekretion habe als auch die Vermutung, daß es keine extrapyramidal-motorischen Begleitwirkungen bestäße, konnten bestätigt werden.

Auch die EEG-Veränderungen (Zunahme der delta- und teta-Aktivität bei Abnahme der alpha- und beta-Aktivität) ließen neuroleptische Eigenschaften vermuten (84).

4.2.4 Beurteilung der klinischen Ergebnisse

Bezüglich der antipsychotischen Eigenschaften von Rolipram ergab sich eine tendenzielle, jedoch nicht signifikante Besserung der Patienten im Untersuchungszeitraum.

Zwei Patienten mußten die Studie aber wegen erheblichen vegetativen und gastrointestinalen Beschwerden am Tag 16 bzw. 5 abbrechen. Das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen war statistisch signifikant. Sie bildeten sich auch unter Rolipram-Placebo rasch zurück, was eine psychische Abneigung gegen die Medikation als Grund für die unerwünschte Wirkung ausschließt und zeigt, daß die Substanz selbst für diese verantwortlich ist.

Was die Dosierung betrifft, hatte sich die Medikation von 6 - 11mg/die am besten bewährt. Dosierungen von 15mg führten zu Übelkeit, Erbrechen, Schwindel usw. und waren möglicherweise auch ein Grund für die ungünstigen Ergebnisse der Rolipramstudie.

Prolaktinspiegel wurden bei zwei Patienten bestimmt. Bei einem Patienten kam es am Tag 6 und Tag 20 jeweils zu einem Prolaktinanstieg. Bei dem anderen Patienten zeigte der Spiegel nur geringe Schwankungen, die nicht in Zusammenhang mit der Medikation stehen müssen.

Rolipram scheint, abweichend von den Ergebnissen aus den Tierversuchen, beim Menschen die Prolaktinspiegel zu beeinflussen. Jedoch kam es, gemäß den Vermutungen der Pharmakologen (84), unter Rolipramtherapie nicht zu extrapyramidalen Erscheinungen.

4.2.5 Zusammenfassung

Rolipram entsprach in dieser Studie hinsichtlich der antipsychotischen Wirkung nicht den Erwartungen.

Das Fehlen von extrapyramidalen Störungen ist bemerkenswert. Die vegetativen und gastrointestinalen Begleitwirkungen von Rolipram sind so beeinträchtigend, daß sie im Hinblick auf die geringe antipsychotische Wirkung nicht zu tolerieren sind.

4.3 Piperidinderivat FQ

4.3.1 Charakterisierung des Wirkungsmechanismus von FQ

Psychische Störungen werden mit einer Änderung im Stoffwechsel der aromatischen Monoamine Noradrenalin, Dopamin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin) in Verbindung gebracht (22). Von der Substanz FQ wird angenommen, daß sie als zentraler Serotoninantagonist ihre antipsychotische Wirkung entwickelt.

Hiermit steht eine Verbindung zur Diskussion, die durch den Eingriff in das serotoninerge System einen von den herkömmlichen Neuroleptika unterschiedlichen Wirkungsmechanismus hätte. Ein zusätzlicher Einfluß auf das dopaminerge und noradrenerge System ist jedoch durch die Hinweise auf einen Angriffspunkt an der serotoninergen Übertragung nicht ausgeschlossen.

Welche Überlegungen führen nun zu der Annahme, FQ könne eine antipsychotische Wirkung besitzen?

a) Chemie:

Die gemeinsame Herkunft der Butyrophenone und FQ aus der Piperidingruppe läßt einen gleichartigen Wirkungsmechanismus vermuten. FQ führt jedoch nicht zu extrapyramidalen Begleitwirkungen. Eine Blockade von DA-Rezeptoren im corpus striatum ist daher nicht anzunehmen oder aber FQ selbst besitzt gewisse anticholinerge Eigenschaften, die die parkinsonartigen Erscheinungen von vornherein unterdrücken (dieses Phänomen wird ja auch bei Clozapin diskutiert (3, 13)).

b) Pharmakologie:

FQ wirkt bei Mäusen nicht Apomorphin-antagonistisch. Dieser

Antagonismus wird jedoch bei den klassischen Neuroleptika vom Butyrophenontyp beobachtet und sollte bei der Überlegung eines ähnlichen Wirkungsprinzips (Punkt a) berücksichtigt werden. FQ läßt in diesem Punkt einen von den Butyrophenonen abweichenden Mechanismus erkennen, zumindest was die Wirkungsorte betrifft und man kann hoffen, daß FQ keine oder geringere extrapyramidale Symptome hervorruft.

c) Serotoninerge Wirkung:

Im Tierversuch ist FQ ein peripherer Serotoninantagonist (40). Daneben bestehen Hinweise auf zentrale serotoninantagonistische Effekte (5-Hydroxytryptophan induziertes Kopfschütteln und Tremor bei der Maus). Bei keiner der Substanzen, die peripher, etwa an autonomen Ganglien oder an der glatten Muskulatur, als Serotoninantagonisten wirken, konnte bisher ein zentraler Antagonismus an tryptaminergen Synapsen, wie er bei FQ zu bestehen scheint, nachgewiesen werden (79). Ebenso verhält es sich mit LSD. Die Lysergsäure ist an der glatten Muskulatur ein wirksamer Serotoninantagonist, der Effekt auf das Säuger ZNS am tryptaminergen, postsynaptischen Neuron ist jedoch ein serotoninagonistischer (79). LSD ist eines der stärksten psychomimetischen Substanzen (79, 83). Im Gegensatz zu LSD hat FQ möglicherweise auch zentral serotoninantagonistische Effekte (40) und könnte daher psycholytisch wirken, denn nach Douglas (30) ist eine alterierte tryptaminerge Funktionseinheit möglicherweise ein Faktor in der Pathogenese der Schizophrenie und anderer psychischer Erkrankungen.

d) Morphinähnlichkeit:

Die strukturelle Morphinähnlichkeit von FQ ist ein weiterer Hinweis auf zentrale serotoninerge Effekte dieser neuen Substanz. Nach der Hypothese von Douglas (30) muß von Morphin eine serotoninagonistische Wirkung zumindest in gewissen Hirnregionen angenommen werden. Zusätzlich besitzt Morphin antipsychotische Wirkung, wurde aber wegen anderer Nachteile als Antipsychotikum abgegeben (2).

Ein wesentlicher Vorteil von FQ gegenüber Morphin ist, daß es zu einem geringeren Grad zu körperlicher Abhängigkeit führt (40).

e) Probandenstudie:

Die Probandenstudie liefert noch drei Hinweise auf eine antipsychotische Wirksamkeit von FQ.

1. FQ führt bei Probanden zu einer Plasmaprolaktinspiegelerhöhung. Nach Meltzer (61) erhöhen Serotoninagonisten die PRL-Konzentrationen im Plasma. Der durch FQ hervorgerufene Prolaktinanstieg kann verschieden gedeutet werden:
 - FQ wirkt auf die Hypophyse oder auf den Hypothalamus serotoninagonistisch oder
 - es liegt ein ähnlicher Mechanismus (DA-Rezeptorblockade) vor wie bei den klassischen Neuroleptika oder
 - beide Möglichkeiten spielen eine Rolle.
2. FQ senkt die Körpertemperatur. Der Einfluß von Serotonin auf die Körpertemperatur ist sehr wechselnd, zum einen innerhalb der Spezies, zum anderen in bezug auf unterschiedliche Außentemperaturen (18). Diese Wirkung ist ein weiterer Hinweis auf zentrale serotoninerge Angriffspunkte von FQ, welcher Art sie auch sind.
3. FQ ruft ein für Neuroleptika typisches EEG-Profil hervor. Fink (33) zeigte in einer umfangreichen Arbeit über die quantitative EEG-Analyse bei Psychopharmakagabe, daß das EEG sehr aufschlußreich über die klinische Einsatzmöglichkeit von neuen Substanzen ist. Ausgehend von den Ergebnissen der EEG-Ableitungen bei den Probanden ist die Wirksamkeit von FQ bei schizoaffektiven Psychosen anzunehmen.

Soweit die Überlegungen, FQ im klinischen Versuch zu testen.

4.3.2 Beurteilung der klinischen Ergebnisse

Da die oben genannten Hinweise auf eine antipsychotische Effizienz zum Großteil indirekt sind, wurde FQ zunächst nur drei Patienten mit akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik verabreicht. Die klinischen Ergebnisse waren enttäuschend. Kein Patient konnte die vorgesehene Untersuchungszeit von 20 Tagen absolvieren. Bei zwei Patienten kam es zu starken Erregungszuständen. Eine sedierende Wirkung scheint FQ also nicht zu haben. Weiterhin führte die FQ-Medikation zu unruhigen

Blutdruck- und Pulsverläufen.

Die Dosierungen waren bei allen Patienten unterschiedlich, so daß man einen Eindruck von der FQ-Wirkung in verschiedenen Dosierungen bekam. In bezug auf die antipsychotische Wirkung erhielt man bei Dosen zwischen 300 und 1000mg/die keine unterschiedlichen Ergebnisse.

Extrapyramidale Begleitwirkungen traten unter der FQ-Behandlung wie erwartet nicht auf.

4.3.3 Zusammenfassung

Die erwarteten antipsychotischen Effekte von FQ traten beim Patienten nicht ein. Die geringe Zahl der an der Studie beteiligten Patienten war jedoch ausreichend, da alle drei Untersuchten die gleiche Tendenz zu einem Unruhezustand unter FQ zeigten. Interessant bleibt jedoch die Tatsache, daß FQ keine extrapyramidalen Begleitwirkungen besitzt.

4.4 Valproinsäure

4.4.1 Charakterisierung von Valproinsäure als Antipsychotikum

Die Valproinsäure (Dipropylazetat, DPA) ist bereits in der Epilepsiebehandlung in klinischer Anwendung (78).

Theoretische Überlegungen bezüglich pharmakologischer Ergebnisse und klinischer Beobachtungen an epileptischen Patienten mit psychotischer Symptomatik veranlaßten die Untersuchung der Valproinsäure im Rahmen der Schizophrenietherapie.

Was die Pharmakologie betrifft, geht man davon aus, daß Valproinsäure den GABA-Spiegel im ZNS erhöht und daß GABA einen beträchtlichen Einfluß auf das dopaminerge Neuronensystem hat (57, 16, 90, 15).

Wenn man die Hypothese zugrunde legt, daß bei der Schizophrenie eine Überaktivität von DA-Neuronen vorliegt, und diese einer hemmenden Wirkung GABAerger Neuronensysteme unterliegen, ist in der durch Valproinsäure induzierten zentralen GABA-Erhöhung die Ursache der antipsychotischen Wirkung von DPA zu sehen (60, 34, 79, 80).

Der genaue Mechanismus, wie Valproinsäure nun die GABA-Erhöhung im ZNS erzielt, steht noch zur Diskussion. Bekannt ist,

daß DPA im Hauptabbauweg von GABA eingreift, indem es die katalysierende Enzyme α -ketoglutar-amino-Transferase und im besonderen Succinylsemialdehyddehydrogenase (SSADH) hemmt (42, 46, 44). Die Untersuchung von Löscher und Frey ergab hingegen, daß Valproinsäure in klinisch bedeutsamen Dosen lediglich die GABA-Synthese steigert, indem sie das Enzym Glutamatdecarboxylase GAD aktiviert (58).

Was die klinischen Beobachtungen angeht, so fiel den Untersuchern auf, daß endophorme epileptische Psychosen unter der Behandlung mit Na-Valproat offensichtlich selten waren. Über die Entwicklung von schizophrenieähnlichen oder affektiven Psychosen unter Na-Valproatmonotherapie gab es keine Auskünfte. Köhler (52) führte nun eine solche Monotherapie an acht psychotischen Patienten durch. Bei sechs der akuten endoformen epileptischen Psychosen kam es zu einer eindeutigen Besserung oder zu einer Rückbildung (52).

Eine umfangreichere Studie führte Deisenhammer an 106 Patienten durch und kam zu dem statistisch signifikanten Ergebnis, daß Dipropylazetat bei dreimonatiger Anwendung zu einer Besserung der Wesensveränderungen führte. Deisenhammer vermutete einen psychotropen Effekt von Valproinsäure (9).

4.4.2 Beurteilung der klinischen Valproinsäurestudie

Zehn Patienten mit akuter paranoid-halluzinatorischer Symptomatik wurden mit Valproinsäure behandelt. Drei Patienten schieden vorzeitig aus der Studie wegen mangelnden Therapieerfolgs bzw. wegen eines deliranten Zustands aus.

Bei sechs Patienten war die antipsychotische Wirkung zufriedenstellend. Signifikante Besserungen bei den Symptomen Stimmenhören und Wahneinfall lassen eine Wirkung auf paranoid-halluzinatorische Symptombilder erkennen. Damit findet der Einfluß von GABA auf psychotische Zustandsbilder erneut eine Bestätigung (36). Nennenswerte unerwünschte Begleitwirkungen traten unter DPA nicht auf. Besonders wichtig ist das Fehlen von extrapyramidal-motorischen Wirkungen, denn dadurch hat Valproinsäure einen entscheidenden Vorteil gegenüber kataleptogenen Neuro-

leptika. Fuxe stellte bezüglich der extrapyramidalen Wirkungen, als Fazit seiner Arbeiten mit Hokfelt (79, 34), folgende Überlegungen an: GABA-Agonisten können den durch Neuroleptika kompensatorisch erhöhten DA-Umsatz im limbischen System hemmen. Diese Hemmung scheint im caudalen DA-System (einschließlich corpus striatum) weniger ausgeprägt zu sein.

Eine Kombination aus Neuroleptikum und GABA-Agonist könnte die kompensatorische Erhöhung des Dopamins (als Antwort auf die Rezeptorblockade des Neuroleptikums) im limbischen System verhindern und im striatum weitgehend unbeeinflusst lassen, was bedeuten würde, daß solch eine Kombination parkinsonähnliche Wirkungen verhindern würde, daß eventuell weniger Spätdyskinesien auftreten und daß gleichzeitig der Therapieerfolg potenziert würde (34).

Auch van Kammen spricht sich für eine Kombination aus DA-Rezeptorblocker und GABA-Agonist aus, wobei die antipsychotische Aktivität des ersten verstärkt werden würde, und wodurch man die Dosis des Neuroleptikums herabsetzen könnte, was ebenfalls die extrapyramidale Symptomatik verringern würde (46).

4.4.3 Bedeutung der Valproinsäure für die Aufklärung der Schizophreniepathogenese

Valproinsäure ist eine Substanz, die im Vergleich mit den drei anderen Verbindungen DL, Rolipram und FQ einen völlig anderen Wirkungsansatz hat. Sie erhöht die GABA-Spiegel im ZNS. Da GABA und Dopamin sich gegenseitig in ihrer funktionellen Aktivität zu regulieren scheinen, könnte GABA eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen (46). GABA ist im Säuger ZNS überall zu finden; praktisch alle Neurone im ZNS stehen unter einem stark hemmenden Einfluß dieser Aminosäure, und in gewissen Hirnregionen ist GABA in bis zur Hälfte aller Synapsen die Transmittersubstanz (42).

GABA-Neurone scheinen stark an einer feed-back-Schleife beteiligt zu sein, die die Aktivität dopaminerger Neurone sowohl im nigrostriatalen als auch im mesolimbischen Neuronensystem reguliert. Um eventuelle Interaktionen von dopaminergen und

gabaergen Neuronen zu untersuchen, bestimmten Mao und Mitarbeiter (60) die Umsatzraten von GABA und Dopamin bei Ratten, denen man verschiedene Dopaminrezeptorblocker injiziert hatte.

Seine Ergebnisse und die daraus resultierenden Hypothesen bringen neue Aspekte in die Aufklärung der Schizophreniepathologie.

Zunächst stellte er fest, daß sowohl kataleptogene Neuroleptika (Haloperidol, Pimozide, CPZ) als auch nichtkataleptogene Neuroleptika (Clozapin, Thioridazin) die GABA-Umsatzraten im globus pallidum und im nucleus accumbens gleichsam erhöhten.

In der substantia nigra und im striatum unterschied sich der Einfluß der beiden Neuroleptikagruppen. Nichtkataleptogene erhöhten den GABA-Umsatz in den beiden Kernen, kataleptogene senkten ihn oder ließen ihn unbeeinflußt. Da aber beide Substanzgruppen antipsychotisch wirksam sind und sich im nucleus accumbens und im globus pallidum bezüglich der GABA-Umsatzsteigerung gleichartig verhalten, und wenn man den Zusammenhang vom gabaergen und dopaminergen System betrachtet, kann man nach Mao die gemeinsame therapeutische Wirkung in diesen beiden Regionen vermuten.

Ein erhöhter GABA-Umsatz bei Clozapin und Thioridazin im neostriatum, der für eine verstärkte GABA-Aktivität spricht, könnte also in engem Zusammenhang mit der verminderten extrapyramidalen Symptomatik der beiden nichtkataleptogenen Substanzen stehen.

Ein zweiter Punkt, der für die Beziehung zwischen der antipsychotischen Wirkung und dem nucleus accumbens spricht, ergibt sich aus der biochemischen Untersuchung der akuten und der subakuten Haloperidolmedikation (60).

Bei akuter Haloperidolgabe ist der Umsatz von Dopamin und Acetylcholin erhöht (kompensatorisches feed-back), bei längerer Gabe geht diese Erhöhung zurück (Änderung der Sensibilität der DA-Rezeptoren). Dieses Phänomen steht im Einklang mit der Beobachtung, daß Patienten bei längerer Neuroleptikumgabe eine Toleranz in bezug auf extrapyramidale Wirkungen

zu entwickeln scheinen. Doch die antipsychotische Wirkung scheint keiner Toleranz zu unterliegen. Man kann daraus schließen, daß die Erhöhung des DA- und ACH-Umsatzes im neostriatum (verantwortlich für extrapyramidale Erscheinungen) nicht mit der therapeutischen Potenz des Neuroleptikums in Zusammenhang stehen (23). Auch die Umsatzraten von GABA sind bei akuter und subakuter Neuroleptikungabe unterschiedlich, mit der Ausnahme der Erhöhung des GABA-Umsatzes im nucleus accumbens, die konstant bleibt, unabhängig von der Länge der Neuroleptikummedikation, so eben wie auch die antipsychotische Wirkung konstant bleibt.

Die Aufmerksamkeit auf GABA-agonistisch wirkende, antipsychotische Substanzen, wie etwa die Valproinsäure, veranlaßte GABA-Mechanismen enger in Zusammenhang mit der Schizophreniebehandlung und -pathologie zu untersuchen. Das bedeutet einen Schritt in eine neue Richtung in der Erforschung der Schizophrenie, der bestimmt wieder neue Impulse auslösen wird, bis man vielleicht einmal die Pathologie der Schizophrenie eindeutig auflösen wird.

4.5 Zukunftsweisende Überlegungen zu der Psychopharmakaforschung an Hand der vier vorliegenden Studien

4.5.1 Welche Ziele hat die Psychopharmakaforschung im Bereich der Behandlung schizophrener Syndrome?

Für eine ausreichende Schizophrenietherapie sollten Medikamente zur Verfügung stehen, die drei Indikationsbereiche abdecken:

1. Dämpfend, schlafanstoßende, also sedierende Mittel (Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette), die bei Patienten in akuten Erregungszuständen, psychotischer und nicht psychotischer Art, Anwendung finden.
2. Antipsychotisch hochpotente Neuroleptika (Butyrophenone und Phenothiazine mit Piperaziny-Seitenkette) für die Behandlung akut psychotischer Zustände, paranoiden, halluzinatorischen, katatonen, angst-gespannter und manischer Art.

3. Schwache oder mittelstarke Neuroleptika, die bei der Langzeittherapie einer chronischen Verlaufsform der Erkrankung indiziert sind, besonders dann, wenn psychotisches Handeln der Patienten den vereinbarten Therapieplan immer wieder durchkreuzt. Außerdem kommt der Langzeitmedikation auch eine rezidiv-profilaktische Bedeutung zu.

Da für die ersten beiden Indikationen bereits zufriedenstellende Präparate zur Verfügung stehen, sollte das Augenmerk der zukünftigen Forschung bevorzugt auf Substanzen gerichtet werden, die für eine wochen-, monate- oder jahrelange Therapie geeignet sind.

Während bei den akut wirksamen Medikamenten die unerwünschten Begleitwirkungen, im Vergleich zur antipsychotischen oder sedierenden Wirkung, in den Hintergrund treten muß, ist es für Langzeitmedikamente außerordentlich wichtig, daß sie weitgehend ohne unerwünschte, eventuell sogar irreversible Begleitwirkungen sind.

Bezüglich der geringen medikamentösen Beeinträchtigung bieten die hier untersuchten Substanzen gewisse Vorteile; Rolipram zeichnet sich durch das Fehlen von extrapyramidalmotorischen Begleitwirkungen aus, verursacht aber im Gegensatz dazu erhebliche vegetative und gastrointestinale Symptome.

Das Piperidinderivat FQ ist im Bereich der Extrapyramidalmotorik ebenfalls stumm, ruft aber seinerseits wieder psychische Erregungszustände hervor.

Valproinsäure besitzt keine unerwünschten Wirkungen.

Diese Ergebnisse bestätigen nochmals die Tendenz, neuartige Substanzen (wie die obengenannten es sind) zu erforschen, um bessere therapeutische Erfolge erzielen zu können, als es mit herkömmlichen Neuroleptika möglich ist.

4.5.2 Welche Eigenschaften soll ein optimales Neuroleptikum für eine Langzeitmedikation haben?

- Es soll antipsychotisch wirken, wie etwa Valproinsäure und auch Zetidoline.
- Es soll geringe unerwünschte Begleitwirkungen im

- a) extrapyramidalmotorischen Bereich haben, wie Rolipram, FQ und Valproinsäure,
 - b) im vegetativen Bereich haben (Nebenwirkungen dieser Art treten bei Rolipram und FQ auf).
 - c) im übrigen somatischen Bereich haben (Blutbildveränderungen, Exantheme, Leber-Gallengangsystem-Schädigung usw.).
- Es soll eine leicht sedierende Komponente haben. Ohne diese kann es, speziell bei den schizophrenen Patienten mit ihrer paranoid-halluzinatorischen Symptomatik, zu Erregungs- und Angstzuständen kommen. Diese sedierende Komponente fehlt bei FQ.
 - Es soll keine medikamentös bedingten Residualzustände, wie es etwa eine Spätdyskinesie darstellt, hinterlassen.
Auf eine solche Eigenschaft lassen in diesem Untersuchungsstadium Rolipram, FQ und Valproinsäure hoffen.

4.5.3 Welcher Spielraum soll der zukünftigen Neuroleptikaforschung zugebilligt werden?

In Anbetracht dessen, daß die Grundstörung der Schizophrenie noch nicht eindeutig erforscht ist, ist eine ursächliche Therapie der schizophrenen Erkrankung im eigentlichen Sinne noch nicht möglich.

Die Pharmakaforschung sollte also alle Substanzen erforschen, die Hinweise auf antipsychotische Wirkung geben, ungeachtet ihrer neuartigen Ansatzpunkte. Im Gegenteil, neuartige Angriffspunkte können zu neuen Erkenntnissen bezüglich der Schizophreniehypothesen führen oder ihrerseits neue Hypothesen bilden.

Das Beispiel hierfür ist die Erforschung der Valproinsäure (Angriffspunkt im GABA-System) vor dem Hintergrund des Einsatzes als "Neuroleptikum".

Auch sollte auf Grund negativ ausfallender Untersuchungen im Tierversuch bezüglich der neuroleptischen Potenz einer Substanz noch nicht auf deren Wirkung am menschlichen Organismus geschlossen werden. Hierfür sei das Screening von Valproinsäure angeführt. Im Tierversuch hat die Säure, in klinisch relevanten Dosen, keinen Einfluß auf die lokomotorische Aktivität, ebenso hemmt es den bedingten Fluchtreflex in dieser Dosierung nicht. Klinisch jedoch wirkt Valproinsäure als Neuroleptikum.

Substanzen, die sich nur chemisch geringfügig von herkömmlichen Neuroleptika unterscheiden, die gleiche Angriffspunkte haben und die keine wesentlichen Vorteile bezüglich Wirkungsprofil und Beeinträchtigung des Patienten vermuten lassen, sollte weniger Beachtung geschenkt werden. Materielle Interessen von Konzernen der Pharmazeutischen Industrie sollten von Biochemikern und Klinikern kritisch eingeschätzt werden, besonders wenn es sich um die Beurteilung wesentlicher Vorteile gegenüber bereits schon fundamental untersuchten Substanzen handelt.

In diesem Zusammenhang sollte man den Forschungsaufwand von Zetidoline und den therapeutischen Fortschritt durch diese Verbindung gegeneinander abwägen.

Um nun auf der einen Seite aufgeschlossen gegenüber neuen Ideen zu sein, was oft beinhaltet, daß man Substanzen untersucht, die nur einen diskreten Hinweis auf eine antipsychotische Wirkkomponente bieten, auf der anderen Seite aber nicht grenzenlos Mittel bereitstellen soll, um all diesen Ideen nachgehen zu können, hat sich eine orientierende Pilotstudie bewährt. Das Beispiel von FQ zeigt dies deutlich. Fünf Hinweise auf eine antipsychotische Wirksamkeit ergaben sich aus verschiedenen Aspekten. Auf ein aufwendiges tierexperimentelles Screening wurde weitgehend verzichtet. Im Vordergrund standen hier zunächst toxikologische Gesichtspunkte.

Die Substanz wurde in der Klinik an drei Patienten verabreicht, die prädisponiert erschienen, auf ein Antipsychotikum anzusprechen. Bereits an diesen drei Patienten zeigte sich, daß die Substanz zu deutlichen Erregungszuständen führt (bei allen drei Patienten aufgetreten). Die weitere Forschung kann hier bereits innehalten und zunächst versuchen, die Substanz so zu modifizieren, daß sie sedierende Eigenschaften aufweisen kann.

Das Augenmerk bei dieser Orientierungsstufe lag primär bei der klinischen Beobachtung des Patienten hinsichtlich seiner Psychopathologie. Teure und aufwendige laborchemische Untersuchungen waren auf dieser Stufe noch nicht von Bedeutung. Eine Studie ebenfalls im kleinen Rahmen stellt die Untersuchung von Rolipram dar. Die alleinige klinische Beobachtung der fünf Patienten hätte schon genügt um den Hauptnachteil, nämlich die

vegetativen Begleitwirkungen und den Hauptvorteil, das Fehlen einer extrapyramidal-motorischen Beeinträchtigung dieser Substanz zu erkennen. Auch hier sollte das Präparat gleich in das Forschungslabor zurückgehen, damit man dort an der Beseitigung dieser Begleitwirkungen arbeiten kann.

Ein genaues laborchemisches Screening auf dieser Stufe belastet den Patienten, neben den ehe schon unangenehmen Wirkungen der Substanz, nur zusätzlich, ist teuer und zeitaufwendig und ist im Falle einer Strukturänderung der Verbindung sowieso nicht mehr für die weitere Forschung zu verwenden!

4.5.4 Welche Vorschläge ergeben sich aus den vorliegenden Studien bezüglich der Durchführung von orientierenden Neuroleptikstudien?

Dieser Absatz bezieht sich hauptsächlich auf die klinische Erprobung von Substanzen, die auf ihre psychotolytische Eigenschaft und auf ihre klinischen Nebenwirkungen untersucht werden sollen (siehe Fragestellung aller vier Substanzen).

- Bei der ersten Vorstellung einer neuen Verbindung in der Klinik ist ein kleines Patientenkollektiv (5 - 10 Personen) durchaus ausreichend um eine Orientierung über die groben Wirkungen des Mittels zu bekommen. Die Frage, ob diese Patientenzahl ausreicht, um eine statistische Bearbeitung durchführen zu können, soll in diesem Stadium im Hintergrund stehen.
- Die Auswahl der Patienten soll bei einem kleinen Kollektiv möglichst homogen bezüglich Alter (grob), Symptomatik (Diagnose), Krankheitsdauer und Vorbehandlung sein. Dies ermöglicht genauere Ergebnisse, und die Auswahl von einem solchen Patientengut, aus fünf bis zu zehn Patienten bestehend, dürfte an großen Zentren keine zu schwierige Bedingung darstellen.

Wird die Substanz an mehreren Patienten (zehn und mehr) erprobt, ist eine gewisse Heterogenität der Patienten eher sinnvoll, da man dann Gruppierungen bilden kann und dadurch eventuell Aufschluß bekommt, ob die Substanz bei einem Symptomkomplex bevorzugt wirkt und ob sie eher akute oder eher chronische Symptomatik günstig beeinflußt (Beispiel: Zetidoline wirkt bevorzugt bei hebephrener, akuter Symptomatik).

- Bei der Durchführung der Studie sei zu bedenken, daß der Patient, wissend, daß er als "Versuchsperson" bei der Erprobung eines neuen Medikaments fungiert, stärker psychisch erregt ist, als er durch seine Krankheitssymptome bedingt, sowieso schon ist. Engmaschiges Rating und häufige Blutabnahmen für Laboruntersuchungen machen dem Patienten noch mehr bewußt, daß er krank ist und daß der Verlauf seiner Symptomatik von Interesse ist und rufen bei ihm Erwartungen auf Besserung oder auf Verschlechterung hervor, die seinen Erregungszustand nähren. Man sollte einmal versuchen, die Medikamentenverabreichung der neuen Verbindung routinemäßig erscheinen zu lassen, den Patienten erst einmal mit der neuen Medikation vertraut machen zu lassen, keinen außergewöhnlichen Aufwand mit dem Patienten zu betreiben und ein psychopathologisches Rating vielleicht erst am Tag fünf beginnen zu lassen, an dem der Patient die Besonderheit seiner Medikation schon vergessen hat oder sie sich, bedingt durch die Gleichbehandlung mit anderen Patienten, erst gar nicht bewußt gemacht hat. Das viermalige Rating (zum Teil auch öfters, da zweimal täglich) in den ersten sechs Tagen und die häufigen Laborkontrollen könnten dazu beitragen, daß sich Erregungszustände unter der Medikamentenbehandlung verschlechtern, daß Patienten selbst zum Abbruch der Studie drängen und daß der psychotolytische Effekt der Verbindung nicht im vollen Maße zur Entfaltung kommt.

Zusammenfassend sei nochmals betont: Ein "Ja" zu neuartigen Verbindungen, zu deren orientierenden Untersuchung auf anti-psychotische Eigenschaften und unerwünschten Begleitwirkungen im Anfangsstadium der Erforschung und zur kritischen Ablehnung bereits auf dieser Stufe, wenn die Substanz keine Vorteile gegenüber gebräuchlichen Verbindungen besitzt, und die weitere Forschung nur zu Therapieverzögerungen bei Patienten führt, einmal abgesehen von dem finanziellen Aufwand, der, je höher er wird, irgendwie gerechtfertigt werden muß, was im Extremfall auf Kosten der Objektivität gehen kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG
=====

Im Rahmen der Prüfung antipsychotisch wirksamer Substanzen an Patienten der Universitätsnervenklinik München Nußbaumstraße wurden vier neuartige Verbindungen erprobt, von denen man auf Grund der Ergebnisse aus den Tierversuchen eine neuroleptikumartige Wirkung erwarten konnte.

Die vier Verbindungen unterscheiden sich alle in ihren Wirkungsmechanismen:

Zetidoline: Biochemische und neuroendokrinologische Daten sprechen für eine Blockade dopaminerger Rezeptoren.

Rolipram: Im Tierexperiment hemmt Rolipram die Dopaminfreisetzung in den synaptischen Spalt.

FQ: Dieses Piperidinderivat besitzt eine zentrale serotoninerge Wirkung.

Valproinsäure: Sie erhöht als GABA-Agonist die GABA-Spiegel im ZNS.

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, herauszufinden, welchen Beitrag diese Substanzen zur besseren medikamentösen Behandlung schizophrener Syndrome, zur Findung neuer Wirkansatzpunkte für eine medikamentöse Therapie und zur Aufklärung der Störung, die der Schizophrenie zu Grunde liegen könnte, liefern.

In der Einleitung der Arbeit wurde die vorklinische und klinische Prüfung von Neuroleptika formal charakterisiert. Die Experimente am Tier und die Untersuchungsmethoden am Patienten wurden vorgestellt.

Es folgten zwei Hauptteile. Im ersten wurden die Ergebnisse aus den Tierversuchen der vier Substanzen dargelegt.

Der zweite Hauptteil stellte die klinischen Studien dieser Verbindungen gesondert vor.

Die abschließende Diskussion erörterte die Ergebnisse der Studien und bezog sich auf die übergreifenden Fragestellungen.

Diese Fragestellungen lauteten:

1. Haben die vier Substanzen eine Wirkung auf produktiv psychotische Symptomatik?

2. Welche Vorteile beziehungsweise Nachteile besitzen sie im Vergleich zu bisher verwendeten Neuroleptika?
3. Lassen sich die aus den Tierexperimenten hergeleiteten Wirkungen beim Patienten bestätigen?
4. Ergeben sich aus den Wirkungsmechanismen neue Anhaltspunkte für mögliche Pathomechanismen der Schizophrenie?
5. Welche Vorschläge ergeben sich aus der Bearbeitung der vier Studien für die weitere Psychopharmakaforschung im Labor und in der Klinik?

Die Ergebnisse dieser fünf Fragestellungen seien im folgenden kurz zusammengefaßt.

Zu Frage 1:

Zetidoline besitzt besondere Wirksamkeit beim hebephrenen Typ der Schizophrenie. Bei anderen Formen, vor allem paranoid-halluzinatorischen, hatte es keinen psychotolytischen Effekt.

Rolipram führt zu einer tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Besserung bei schizophrenen Syndromen.

FQ hat keinen antipsychotischen Einfluß.

Valproinsäure erzielt bei paranoid-halluzinatorischer Symptomatik signifikante Besserungen.

Zu Frage 2:

Zetidoline läßt keine Vorteile gegenüber gebräuchlichen Neuroleptika erkennen.

Rolipram hat keinerlei extrapyramidalmotorische Begleitwirkungen, jedoch sind störende Wirkungen am Gastrointestinaltrakt nicht tolerabel.

FQ ruft ebenfalls keine extrapyramidalen Erscheinungen hervor, führt jedoch beim Patienten zu starken Erregungszuständen.

Valproinsäure ist ein nichtkatalaptogenes Medikament; extrapyramidale Symptomatik tritt nicht auf. Die Substanz ruft auch auf anderen Gebieten keine unerwünschten Begleitwirkungen hervor.

Zu Frage 3:

Übergeordnet ist zu betonen, daß sich antipsychotische Wirksamkeit aus dem Tierexperiment nur sehr unzulänglich ableiten lassen kann. Die nach Abschluß der Tierversuche vermutete Wirksam-

keit von Zetidoline und Rolipram ließ sich beim Patienten nicht bestätigen. Im Gegensatz dazu wirkt die Valproinsäure, widersprüchlich zu den Vorhersagen aus den Tierversuchen, bei der klinischen Anwendung signifikant antipsychotisch.

Unerwünschte Begleitwirkungen, im besonderen extrapyramidal-motorische Symptome, treten hingegen sowohl beim Tier als auch beim Menschen gleichsam auf oder fehlen bei beiden.

Zu Frage 4:

Zetidoline und Rolipram liefern gemäß ihres mit gebräuchlichen Neuroleptika vergleichbaren Wirkungsmechanismus keine neuen Aspekte bezüglich der Schizophreniepathogenese oder -therapie. FQ mit seinem Einfluß im Serotoninstoffwechsel kann die Hypothese von Douglas (30), daß eine alterierte tryptaminerge Funktionseinheit ein Faktor der Pathogenese der Schizophrenie sein könnte, nicht bestätigen, da es keinen antipsychotischen Einfluß bei Patienten hat. Wegen der stark erregenden Wirkung von FQ könnte eine eventuelle antipsychotische Wirkung jedoch kaschiert worden sein. Da FQ keine extrapyramidalen Nebenwirkungen hat, könnte es lohnenswert sein, die Untersuchung serotoninerg wirksamer Substanzen nicht völlig abzulehnen. Bezüglich des Pathomechanismus der Schizophrenie eröffnet die Valproinsäure neue Gesichtspunkte: Zum einen kann man das Mitwirken des GABA-Stoffwechsels an schizophrenen Symptomatik vermuten, zum anderen stellte sich heraus, daß dem nucleus accumbens, als pathogenes Substrat, auf Grund von Untersuchungen der Wirkung kataleptogener und nichtkataleptogener Neuroleptika an Dopaminrezeptoren in verschiedenen Hirnregionen, eine besondere Bedeutung zukommt.

Zu Frage 5:

Die Psychopharmakaforschung im Bereich der Schizophreniebehandlung sollte sich vorrangig darauf konzentrieren, ein Präparat zu entwickeln, das für die Langzeittherapie geeignet und weitgehend frei von beeinträchtigenden und irreversiblen Begleitwirkungen ist. Die Forschung soll Substanzen mit neuartigen Wirkungsmechanismen und Hinweisen auf eine mögliche antipsychotische Wirkung untersuchen, auch wenn sich im Tierversuch keine "antipsychotische" Wirksamkeit erkennen läßt; die Valproinsäure ist die Bestätigung für dieses Vorgehen.

Nach der Prüfung, daß die Substanz für den Patienten unschädlich ist, sollten Pilotstudien durchgeführt werden, die sich in erster Linie auf die Erfassung antipsychotischer Wirksamkeit konzentrieren. Störende Eingriffe oder zu häufige Ratinguntersuchungen sollten in dieser Phase unterlassen werden. Bei sich abzeichnenden unerwünschten Effekten und Unwirksamkeit sollte die Substanz in der vorliegenden Zusammensetzung aus der klinischen Erprobung entfernt werden. Die Pilotstudien mit Patientenzahlen von drei bis fünfzehn Teilnehmern haben sich zur Orientierung über antipsychotische Wirksamkeit und über Begleitwirkungen bewährt. Der Rahmen soll von den Untersuchern diskutiert und abgesteckt werden, ungeachtet der vorgeschriebenen Richtlinien der Phase I und II Prüfung und in verantwortungsvoller Abschätzung des Nutzens und der Beeinträchtigung der Patienten.

...

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Andén, N.-E.: Dopamine turnover in the corpus striatum and the limbic system after treatment with neuroleptic and antiacetylcholine drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 24 (1972): 905-906
- 2 Andén, N.-E., Butcher, S.G., Corrodi, H., Fuxe, K., Ungerstedt, U.: Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics, *Europ. J. Pharmacology*, 11, 303-314 (1970)
- 3 Andén, N.-E., Stock, G.: Effect of clozapine in the turnover of dopamine in the corpus striatum and in the limbic system. *J. Pharm. Pharmacol.* 25 (1973) p. 346
- 4 Angrist, B. et al.: Assessment of dopaminergic function in schizophrenia. *Psychopharmacol. Bull.* 1980 Jan; 16 (1): 59-60
- 5 Angrist, B. et al.: Responses to apomorphine, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. *Psychopharmacology* (Berlin) 1980 Jan; 67 (1). 31-38
- 6 Anlezark, G., Horton, R.W., Meldrum, B.S., Sawaya, M.C.B.: Anticonvulsant action of ethanolamine-o-sulphate and di-n-propylacetate and the metabolism of gamma-aminobutyric acid in mice with endogenous seizures. *Biochem. Pharmacol.* 1976;25: 412-417
- 7 Assandri, A.: The Pharmacokinetics of 14 C - DL - 308 IT (Zetidoline) in Rats and Dogs. *LPISFM*, Nr. 27, September 22, 1977. Gruppo Lepetit S.p.A. Via Durando 38, 20158 Milano
- 8 AYD, F.R. jr: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 175 (1961): 1054-1060
- 9 Beckmann, H., Frische, M., Rüther, E., Zimmer, R.: Baclofen (para-chlorophenyl-GABA) in schizophrenia. *Pharmakopsychiatr.* 10, 1977, 26-31
- 10 Benkert, Hippus: *Psychiatrische Pharmakotherapie. Ein Grundriß für Ärzte und Studenten* (eds) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1980, 3. neub.A.
- 11 Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K.: Mesolimbic and Mesocortical Dopaminergic Systems: Physiology and Pharmacology. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, Lipton, Di Mascio, Killiam. Raven Press, N.Y. 1978, 159-169
- 12 Bürki, H.R.: *Antipsychotika (Neuroleptika)*. Forschungsinstitut Wander (eine Sandoz Forschungsgruppe) Wander AG, Postfach 2747, Ch 3001 Bern, Schweiz
- 13 Bürki, H.R., Eichenberger, E., Sayers, A.C., White, T.G. (1975): Clozapine and the dopamine hypothesis of schizophrenia, a critical appraisal, *Pharmakopsychiatr.* 8, 115-121
- 14 Carlsson, A.: Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 135:164 (1978)
- 15 Carlsson, A.: Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs. *Psychopharmacology: A Generation of Progress* edited by Lipton M.A., Di Mascio, A. and Killiam K.F. Raven Press, New York 1978, pp 1057 - 1070

- 16 Cattabeni, F., Bugatti, A., Maggi, A., Parenti, M., Racagni, G.: GABA and Dopamine: Their Mutual Regulation in the Nigro-Striatal System. GABA-Neurotransmitters, Alfred Benzon Symposium 12, Munsgaard 1978
- 17 Chase, T.N.: Central monoamine metabolism in man. Arch. Neurol. (Chicago) 29 (1973): 349-351
- 18 Chase, T.N., Murphey, D.L.: Serotonin and central nervous function. Ann. Rev. Pharmacol. 13 (1973): 181-197
- 19 CIPS (Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum): Internationale Skalen für Psychiatrie, CIPS, Berlin 1977
- 20 Comfort, A.: Morphine as an antipsychotic. Lancet 1977 ii, pp. 448-449
- 21 Cook, Leonard, Davidson, A.B.: Behavioral Pharmacology: Animal Models Involving Aversive Control of Behavior. In: Psychopharm.: A Gen of Progress, eds. Lipton, Di Mascio, Killiam Raven Press, N.Y. 1978 pp. 563-567
- 22 Coper, B.H.: Psychopharmaka, Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Eds. Forth, Henschler, Rummel Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, Zürich, 3. Aufl. 1980
- 23 Costa, E., Cheney, D.L., Mao, C.C., Moroni, F. (1978): Action of antischizophrenic drugs on the metabolism of γ -aminobutyric acid and acetylcholine in globus pallidus, striatum and n. accumbens. Federation Proc. 37, 2408-2414
- 24 Costall, B. and Naylor, R.J.: Is there a relationship between the involvement of extrapyramidal and mesolimbic brain areas with the cataleptic action of neuroleptic agents and their clinical antipsychotic effect. Psychopharmacologia (Berlin) 32 (1973): 161-170
- 25 Creese, J., Snyder, S.H.: Behavioral and Biochemical Properties of the Dopamine Receptor. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress, edited by Lipton, Di Mascio, Killiam Raven Press N.Y. 1978 pp. 377 - 388
- 26 Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. (1978a): Biochemical actions of neuroleptic drugs: focus on the dopamine receptor. In: Handbook of Psychopharmacology (Iversen, L. L., Iversen, S. D., Snyder, S.H., eds) Vol. 10, 37-89, 1978, New York - London: Plenum Press
- 27 Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. (1976): Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science, 192, 481-483
- 28 Davis, J. M., Garver, D. L.: Neuroleptics: Clinical use in psychiatry. In: Handbook of Psychopharmacology (Iversen, L. L., Iversen, S. D., Snyder, S. H. eds.) Vol. 10, 129 - 164, 1978 Plenum Press, New-York
- 29 Deisenhammer, E.: Beeinflussung der Wesensveränderungen Anfallkranker durch Dipropylazetat (Convulex (R)). Wiener Med. Wochenschrift 12, 1977, pp. 370-373
- 30 Douglas, W. W.: Histamine and Antihistamines; 5 Hydroxytryptamine and Antagonists. Chapter 29 in Goodman, L. S. and Gilman, A (eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan, New York (1975) pp. 590 - 629

- 31 Eckmann, F. und Immich, H., Neuroleptika und dyskinetische Reaktionen. *Nervenarzt* 34 (1963): 374-376
- 32 Fielding, S., Harbans, L. et al: Behavioral Actions of Neuroleptics. In: *Handbook of Psychopharmacology* (Iversen, L. L., Iversen, S.D., Snyder, S. H. eds.) Vol. 10, 91-128, 1978, Plenum Press, New York
- 33 Fink, M.: Psychoactive Drugs and the Waking EEG, 1966 - 1976. *Psychopharmacology: A Generation of Progress* Lipton, Di Mascio, Killam, Raven Press N.Y., 1978, 691-698
- 34 Fuxe, K., Hokfeldt, A. et al.: Perez de la Mora, M., *Med. Biol.* 53: 177-183 (1975)
- 35 Gross, F.: Pharmakologische und toxikologische Grundlagen für die Untersuchung von Pharmaka am Menschen. *Arzneim. Forsch.* 23: 1619 (1973)
- 36 Gündürewa, M., Beckmann, H., Zimmer, R., Rüther, E.: Wirkung von Valproinsäure auf schizophrene Syndrome. *Arzneim.Forsch.* 30 II, 1980 pp. 1212
- 37 Hanson, H. M., Stone, C. A. and Witoslaski, J. J. 1970: Antagonism of the antiavoidance effects of various agents by anticholinergic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 173: 117-124
- 38 Harms, Volker: Biomathematik, Statistik und Dokumentation, Harms Verlag Kiel, 3. Aufl. 1979, S.140
- 39 Helmchen, H.: Das AMDP-System (1979) Springer Verlag Berlin, Heidelberg, N.Y.
- 40 Hill, R. C.: FQ 27 - 096 Pharmacological Expose May 1977 Sandoz LTD Ch 4002 Basle - Switzerland
- 41 Hippius, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka I. Mit.: Phenothiazinderivate und verwandte Verbindungen, *Internist* 1 (1960), 453-460
- 42 Iversen, L. L.: Biochemical Psychopharmacology of GABA. In: *Psychopharmacology: A Gen of Progress*, eds Lipton, Di Mascio, Killam, Rawen Press N.Y. 1978, pp. 25-37
- 43 Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E. and Schellekens, K. H. L., 1965. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs from animal data. *Arzneimittel Forsch.* 15, 104-117
- 44 Johnston, G. A. R.: Neuropharmacology of Amino Acid Inhibitory Transmitters. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1978, 18: 269-289
- 45 Kammen, van, D. P.: The dopamine hypothesis of schizophrenia revisited. *Psychoneuroendocrinology* 1979 Jan, 4 (1): 37-46
- 46 Kammen, van, D. P.: -Aminobutyric Acid (Gaba) and the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 134: 2 (1977)
- 47 Kehr: Atypical Neuroleptics: Effect on Dopamine Synthesis and Release in Rat Brain in Vivo. Dept. Neuropsychopharmacology Shering AG., Müllerstr. 170-178 D 1000 Berlin 65
- 48 Klawans, H. L., Goetz, C. and Westheimer, R.: Pathophysiology of schizophrenia and the striatum. *Dis. Nerv. Syst.* 33 (1972): 711-719
- 49 Klotz, U.: Pharmacokinetic Studies with Valproic Acid in Man. *Drug. Res* 27 I, pp. 1085-1088, 1977

- 50 Klupp, H.: Der Weg pharmakologischer Untersuchungen im Tierexperiment. *Arzneim. Forsch.* 27: 319 (1977)
- 51 Kochen, W., Imbeck, H., Jakobs, C.: Untersuchungen über die Ausscheidung von Metaboliten der Valproinsäure im Urin der Ratte und des Menschen. *Arzneim. Forsch.* 27 : 1090 (1977)
- 52 Köhler, G.-K.: Rückbildung endoformer Psychosen bei epileptischen Patienten. *Neurol. Psychiatr.* 3, 718 (1977) 401-403
- 53 Kornetsky, G., Markowitz, R.: Animal Models of Schizophrenia. In: *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, eds M.A. Lipton, A. Di Mascio, and K.F. Killiam. Raven Press, New York 1978
- 54 Klawans, H. L. and Paulsen, G. W.: Primitive Reflexes in Parkinsonism. *Conf. Neurol.* 33 (1971): 25-32
- 55 Lehmann, Heinz E.: Strategies in Clinical Psychopharmacology. In: *Psychopharmacology A Generation of Progress*, M.A. Lipton, A. Di Mascio and K.F. Killiam. (eds) Raven Press, New York 1978
- 56 Levine, Jerome: Psychotropic Drug Assessment. Current status and Future Prospects. In: *Psychopharm. A Gen. of Progress* eds. Lipton, Di Mascio, Killiam Raven Press, N.Y. 1978, pp 827-831
- 57 Linnola, M., Vivkari, M., Hietala, O.: Effect of Sodium Valproate on Tardive Dyskinesia. *Brit. J. Psychiat.* (1976) 129, 114-119
- 58 Löscher, W., Frey, H.-H.: Zum Wirkungsmechanismus von Valproinsäure. *Arzneim. Forsch.* 27 I (1977) pp. 1081-1082
- 59 Matthysse, S. and Sugarman, J.: Neurotransmitter Theories of Schizophrenia. In: *Handbook of Psychopharmacology* (Iversen L. L., Iversen S. D., Snyder, S. H. eds. 1978 Vol 10, 221-242, 1978 Plenum Press, New York
- 60 Mao, C. C. and Costa, E.: Biochemical Pharmacology of GABA Transmission. In: *Psychopharm.: A Gen of Progress* (eds) Lipton, Di Mascio, Killiam, Raven Press N.Y. 1978 pp. 307-317
- 61 Meltzer, H. Y., Goode, D. J., Fang, V.S.: The Effect of Psychotropic Drugs on Endocrine Funktion. 1. Neuroleptics Precursors, and Agonists. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*, edited by M.A. Lipton, A. Di Mascio and K. F. Killiam. Raven Press, New York 1978
- 62 Meltzer, H. Y., Sachar E. J. and Frantz, A. G.: Serum Prolactin Levels in Unmedicated Schizophrenic Patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 31: 564 (1974)
- 63 Overall, Jr. E., Gorham, D. R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Pschol. Rep.* 10: 799 (1962)
- 64 Praag, van, H. M. (1977): The significance of dopamine for the mode of action of neuroleptics and the pathogenesis of schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.* 130, 463-474
- 65 Pinder, R. M., Brogden, R. N., Speight, T. M., Avery, G. S.: Sodium Valproate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficiency in Epilepsy. *Drugs* 13: 81-123 (1977) ADIS Press 1977

- 66 Pöldinger, W.: Zukunftsaspekte der Psychiatrie. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. 117 (1): 75-84 (1975)
- 67 Puech, A. J. et al: Pharmacological Properties of New Anti-psychotic Agents: Use of Animal Models. Neuropharmacology Vol 20 1279-1284 (1981)
- 68 Rahn, K. H.: Definition der Phasen für die Untersuchung von Arzneimitteln beim Menschen. Arzneim. Forsch. 23: 1618 (1973)
- 69 Restelli, A.: Further Biochemical Evaluation of DL 308 IT. LP/DLF no 1551, Nov. 22, 1977 Gruppo Lepetit Via Durando 38 20158 Milano
- 70 Restelli, A., Rosina, R., Galliani, G.: Plasma Prolactin Levels in the Rat: Dose Dependence and Time Course; Correlation Between Dopamine Metabolism and Plasma prolactin Levels. LP/DLF no. 1560 Jan. 26, 1979 Gruppo Lepetit Via Durando 38, 20158 Milano
- 71 Roselli del Turco: Antagonism of DL 308 IT, Chlorpromazine, Haloperidol, Against Apomorphine Induced Stereotypies in Chicks, LP/DLF No: 1558 March 23, 1978, Gruppo Lepetit Via Durando 38, 20158 Milano
- 72 Roselli del Turco, B., Diena, A., Corsico, N., Restelli, A et al. DL 308 IT Pharmacological Report. LP/DLF No 1530 December, 2 1976 Gruppo Lepetit Via Durando 38 20158 Milano
- 73 Rüther, E.: Die Neuroleptika in der Praxis. Therapiewoche 27, 1302-1317 (1977) 8
- 74 Rüther, E., Schilkrut, R., Ackenheil, M., Eben, E., Hippus, H. (1976): Clinical and biochemical parameters during neuroleptic treatment. I. Investigations with haloperidol. Pharmakopsych. 9. 33-36
- 75 Sachs, L.: Angewandte Statistik (1973). 4. Aufl. Springer Verl. Berlin Hamburg N.Y.
- 76 Schulte, W., Tölle, R.: Psychiatrie. Springer Verlag Berlin Heidelberg N.Y. 1979
- 77 Simler, S., Ciessielk, L., Maitre, U., Randdrianariosoa, H., Mandel, P.: Effect of sodium n-di-propyl-acetate on audiogenic seizures and brain γ -aminobutyric acid level. Biochem. Pharmacol. 22: 1701-1708
- 78 Simon, D., Kiffin, J. P.: Sodium Di-N-Propylacetate (DPA) in the Treatment of Epilepsie. In: Epilepsia 16, 549-573, 1975 Rauen Press New York
- 79 Smythies, J. R., Brandley, R. J., Linton, P. H.: Meeting Report Biochemical Aspects of Schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 1975 Vol. 1 pp. 199-201, Pergamon Press, Great Britain
- 80 Stevens, J., Wilson, K. and Foote, W.: GABA Blockade, Dopamine and Schizophrenia: Psychopharmacologia 39, 105-119 (1974) Springer Verlag
- 81 Stille, G. (1971): Zur Pharmakologie Katatonigener Stoffe. Die Wirkung von Neuroleptika. Arzneim. Forschung 21, 800-808
- 82 Stille, G., Hippus, H.: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin. Pharmakopsychiatrie 4: 182 (1971)

- 83 Trulson, M. E., Jacobs, B. L.: Long-Term Amphetamine Treatment Decreases Brain Serotonin Metabolism: Implications for Theories of Schizophrenia. *Science* 205: 1295-1297 (1979)
- 84 Wachtel, H.: Rolipram: Zusammenstellung der tierexperimentellen Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie sowie der Pharmakokinetik und Verträglichkeit am Menschen. Dept. Neuropharmakologie Schering AG, Berlin / Bergkamen 1978/79
- 85 Wachtel, H.: Effects of Different Phosphodiesterase (PDZ) Inhibitors and cyclic Nucleotides on Motor Behaviour and Body Temperature in Rats. Dept. Neuropharmakologie Schering AG, Berlin Germany Albstr. 11th C.I.N.P. Congress, Wien 1978
- 86 Wachtel, H., Paschelke, G., Erhard, C.: Neuroleptic-like Activity of Rolipram, A Novel Pyrrolidone Derivative in Mice. Department Neuropsychopharmacology, Schering AG, Müllerstr. 170-178, 1000 Berlin 65 (1978)
- 87 Woolley, D. W. and Shaw, E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain and mental disorders. *Science*, Wash. 1954 115, 587-588
- 88 Woolley, D. W.: The Biochemical Basis of Psychoses; or the Serotonin Hypothesis about Mental Illness. John Wiley a. Sons Inc. New York 1962
- 89 Zapf, R. M., Rupp, W.: Untersuchungen zur Phase I an gesunden Probanden und Patienten. *Arzneim. Forsch.* 23: 1638 (1973)
- 90 Zimmer, R., Teelken, A. W., Cramer, H., Rütther, E., Gündürewa, M.: Biochemical Investigation into the Mode of Action of Na-Valproate and Valproinic Acid, respectively. *Arzneim. Forsch.* 30 II, 1980 pp. 1213

L e b e n s l a u f

1. Persönliches:

Name: Ott
Vorname: Susann
Geburtstag: 23. Mai 1958
Geburtsort: Sindelfingen
Eltern: Prof. Dr. Ernst Ott
Stilla Ott, geb. Fleischmann
Familienstand: ledig

2. Schulbildung: 1964 - 1968 Grundschule in Böblingen 1968 - 1977 mathematisch-naturwissen- schaftliches Gymnasium in Böblingen

3. Studium: 1977 - 1984 Studium der Humanmedizin an den Universitäten in Stuttgart-Hohenheim, Hamburg, Mainz und München

4. Ständiger Wohnsitz:

Odenwaldweg 6, 703 Böblingen

Wohnsitz während des Studiums:

Konrad-Dreher-Straße 34, 8 München 21

